



**You have downloaded a document from
RE-BUS
repository of the University of Silesia in Katowice**

Title: Badanie spektrum aktywności biologicznej wybranych pochodnych chinoliny

Author: Wioleta Cieślik

Citation style: Cieślik Wioleta. (2015). Badanie spektrum aktywności biologicznej wybranych pochodnych chinoliny. Praca doktorska. Katowice : Uniwersytet Śląski

© Korzystanie z tego materiału jest możliwe zgodnie z właściwymi przepisami o dozwolonym użytku lub o innych wyjątkach przewidzianych w przepisach prawa, a korzystanie w szerszym zakresie wymaga uzyskania zgody uprawnionego.



UNIwersYTET ŚLĄSKI
W KATOWICACH



Biblioteka
Uniwersytetu Śląskiego



Ministerstwo Nauki
i Szkolnictwa Wyższego



UNIwersytet Śląski w Katowicach
Wydział Matematyki Fizyki i Chemii
Instytut Chemii
Zakład Chemii Organicznej

Rozprawa doktorska

Wioleta Cieślik

**Badanie spektrum aktywności biologicznej
wybranych pochodnych chinoliny**

Dr hab. Robert Musioł

Promotor pracy

Katowice 2015

*Praca finansowana w ramach projektu badawczego **Narodowego Centrum Nauki - PRELUDIUM 4** (2012/07/N/NZ7/02110) oraz Programów Stypendialnych **UPGOW** (Uniwersytet Partnerem Gospodarki Opartej na Wiedzy) i **DoktoRIS** (Program na rzecz innowacyjnego Śląska) współfinansowanych przez Unię Europejską w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego.*



KAPITAŁ LUDZKI
NARODOWA STRATEGIA SPÓJNOŚCI

*Pragnę podziękować wszystkim, którzy wnieśli
znaczący wkład w powstanie niniejszej pracy.*

Dedykuję Mężowi.

Spis treści

1. CEL PRACY	8
2. WSTĘP	9
2.1. Przyczyny poszukiwania nowych leków – problem lekooporności.....	9
2.2. Metody poszukiwania nowych leków	12
2.3. Koncepcja struktur uprzywilejowanych	14
2.3.1. Pochodne chinoliny – spektrum aktywności biologicznej.....	15
2.3.2. Pochodne 8-hydroksychinoliny - spektrum aktywności biologicznej.....	25
3. BADANIA WŁASNE.....	30
3.1. Pochodne styrylochinolinowe – analogi naftifiny.....	30
3.1.1. Wstęp oraz projektowanie celów syntetycznych	30
3.1.2. Otrzymywanie oraz analiza strukturalna styrylochinolin.....	33
3.1.3. Właściwości przeciwgrzybicze.....	40
3.1.4. Hamowanie procesu fotosyntezy.....	45
3.1.5. Właściwości przeciwbakteryjne	47
3.1.6. Właściwości przeciwnowotworowe oraz oznaczenia cytotoksyczności	51
3.2. Bliskie analogi terbinafiny i butenafiny.....	56
3.2.1. Wstęp oraz projektowanie nowych analogów.....	56
3.2.2. Otrzymywanie analogów terbinafiny oraz butenafiny.....	57
3.2.3. Właściwości biologiczne.....	58
3.3. Pochodne 1,2,3-triazoli	60
3.3.1. Wstęp oraz projektowanie 1,2,3-triazoli.....	60
3.3.2. Otrzymywanie oraz analiza strukturalna 1,2,3-triazoli.....	61
3.3.3. Właściwości biologiczne.....	66
4. PODSUMOWANIE.....	71
5. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA	73
5.1. Metody badań fizykochemicznych.....	73
5.2. Synteza	74
5.2.1. Otrzymywanie styrylochinolin (1- 36, 43, 46)	74
5.2.2. Otrzymywanie bliskich analogów terbinafiny i butenafiny, sprzęganie Sonogashiry (37-42, 44, 45).....	106
5.2.3. Otrzymywanie 1,2,3-triazoli opartych na pierścieniu chinoliny.....	112
5.2.3.1. Bromowanie 8-chlorochinaldiny (47-48).....	112
B) Azydkowanie 2-(bromometylo)-8-chlorochinoliny (49).....	113

C) 1,2,3-triazole (50-57).	114
6. LITERATURA	121
7. DOROBIEK NAUKOWY	134
7.1. Publikacje	134
7.2. Patenty	134
7.3. Zgłoszenia patentowe	134
7.4. Konferencje międzynarodowe (postery)	135
7.5. Konferencje krajowe (prezentacje).....	135
7.6. Konferencje krajowe (postery)	136
8. CURRICULUM VITAE	137

Wykaz stosowanych skrótów:

8-HQ – 8-hydroksychinolina

AIBN - azobis(izobutyronitryl)

AIDS - Zespół nabytego niedoboru odporności (ang. *Acquired Immune Deficiency Syndrome*)

COSY - spektroskopia korelacyjna (ang. *CORrelation SpectroscopY*)

DMF - dimetyloformamid

DMSO – dimetylosulfotlenek

ESI-MS – elektrorozpylanie-spektrometria mas (ang. *ElectroSpray Ionization-Mass Spectrometry*)

HCT 116 – komórki nowotworów okrężnicy

HIV - ludzki wirus niedoboru odporności, HIV (ang. *Human Immunodeficiency Virus*)

HMQC - heterojądrowa korelacja z detekcją przejść wielokwantowych (ang. *Heteronuclear Multiple Quantum Correlation*)

HRMS - wysokorozdzielcza spektrometria mas (ang. *High Resolution Mass Spectrometry*)

LoVo – komórki ludzkich guzów okrężnicy

MAOS – synteza organiczna wspomagana mikrofalami (ang. *Microwave Assisted Organic Synthesis*)

MAPK – szlak kinaz aktywowanych mitogenami (ang. *mitogen-activated protein kinases*).

MDR – wielolekooporność (ang. *multidrug resistance*)

MIC- minimalne stężenie hamujące (ang. *minimum inhibitory concentration*)

NBS - *N*-Bromosukcynoimid

NHDF – ludzkie fibroblasty (ang. *Human Dermal Fibroblasts*)

NMR - spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego (ang. *nuclear magnetic resonance*)

PET - fotosyntetyczny transport elektronów (ang. *Photosynthetic Electron Transport*)

PI3K – 3-kinaza fosfatydyloinozytolu

PS – struktura uprzywilejowana (ang. *privileged structure*)

SAR – zależność struktura - aktywność (ang. *structure-activity relationships*)

TB – gruźlica (ang. *tuberculosis*)

TEA - trietyloamina

THF – tetrahydrofuran

TLC – chromatografia cienkowarstwowa (ang. *thin layer chromatography*)

TP53 – gen kodujący białko p53 (ang. *transcription protein 53*)

WHO - Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*)

1. CEL PRACY

Celem niniejszej pracy było otrzymanie wybranych pochodnych chinoliny oraz badanie aktywności biologicznej uzyskanych połączeń w zakresie właściwości przeciwgrzybiczych, przeciwbakteryjnych oraz przeciwnowotworowych. Zakres pracy obejmuje projektowanie celów syntetycznych, opracowanie metod syntezy i oczyszczania otrzymanych produktów, analizę fizykochemiczną oraz analizę wyników testów biologicznych.

2. WSTĘP

2.1. Przyczyny poszukiwania nowych leków – problem lekooporności

Rozwój nauk medycznych pozwolił opanować wiele chorób, wciąż jednak istnieje potrzeba poszukiwania nowych metod terapii. Nadal brakuje skutecznych farmaceutyków w leczeniu m.in. nowotworów czy zakażeń wywołanych przez wirusy (HIV, Ebola, wścieklizna). Choroby nowotworowe stanowią jedną z głównych przyczyn śmierci XXI wieku. Dotykają one coraz większą część społeczeństwa i pomimo zaawansowanych metod leczenia prowadzą do około 8,2 miliona zgonów rocznie w skali światowej. Przewiduje się, że liczba nowych zachorowań wzrośnie o około 70% w ciągu najbliższych 20 lat [1].

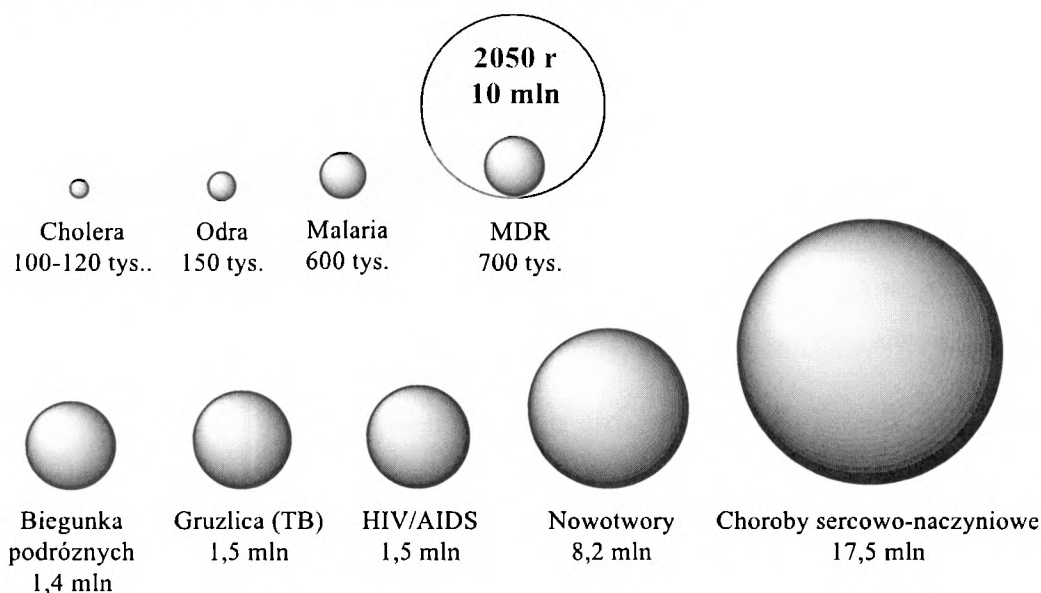
Ponadto brak jest skutecznych, bezpiecznych oraz przystępnych cenowo leków do kontroli wielu tropikalnych chorób zakaźnych (tzw. choroby zaniedbane). Pomimo rozwoju podstawowej wiedzy na temat tych chorób, jak i postępów w procesie projektowania leków, choroby takie jak malaria, leiszmanioza, śloniowacizna czy choroba Chagasa nadal są przyczyną wysokiej śmiertelności, głównie w krajach rozwijających się. Tylko 10% wydatków na badania w dziedzinie zdrowia przeznaczane jest na tego typu choroby, choć istniejące metody leczenia są coraz mniej skuteczne, m.in. z powodu małych możliwości diagnostycznych oraz rosnącej oporności na leki. Chociaż podstawowe badania naukowe odbywają się w laboratoriach uniwersyteckich i rządowych, to rozwój leków prowadzony jest głównie przez firmy farmaceutyczne. Natomiast wybór obiecujących kandydatów na leki spowodowany jest potencjalnymi zyskami, a nie globalnymi problemami zdrowia publicznego. System ten oczywiście nie uwzględnia potrzeb krajów trzeciego świata [2], [3].

Innym, stosunkowo nowym problemem współczesnej medycyny jest znaczny wzrost zakażeń bakteryjnych oraz grzybiczych. Okazuje się, iż nie można lekceważyć chorób, które wydają się już opanowane. Wraz z rozwojem chirurgii i pojawieniem się intensywnej opieki medycznej liczba oraz różnorodność owych zakażeń gwałtownie wzrasta [4]–[7]. Dodatkowo pandemia AIDS oraz rozwój chemoterapii doprowadziły do zwiększenia liczby pacjentów o obniżonej odporności [8], [9]. Idąc dalej zauważamy wzrost popularności stosowania antybiotyków, często o szerokim spektrum działania. Wskutek tego, na przestrzeni

lat mikroby wykształciły różnorodne mechanizmy oporności na leki. Co więcej, liczba lekoopornych szczepów stale rośnie [10]–[12]. Oporność na antybiotyki to typowa ewolucyjna cecha niektórych mikroorganizmów (AMR, ang. *antimicrobial resistance*), która umożliwia im przetrwanie w środowisku zawierającym ksenobiotyczne substancje toksyczne. Mikroorganizmy, które są odporne na wiele leków, określa się terminem wielolekoopornych (MDR ang. *multidrug resistance* [13]. Wyróżniamy dwa typy oporności: naturalną (pierwotną) oraz nabytą (wtórną) [14]. Oporność naturalna jest cechą wrodzoną i nie jest związana z wcześniejszym kontaktem z lekiem, w tym przypadku to naturalna specyfika mikroorganizmu uniemożliwia działanie leku. Oporność tego typu może być związana z brakiem receptora dla danego leku, bądź z wytwarzaniem enzymu odpowiedzialnego za rozkład antybiotyku [15]. W 1952 roku wykazano, że bakterie odporne na penicylinę istniały jeszcze przed stosowaniem jej w lecznictwie [16]. Przykładem lekooporności naturalnej jest wiele szczepów gronkowca, np. MRSA - gronkowiec złocisty odporny na metycylinę (ang. methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) [17], [18]. Z kolei oporność nabyta pojawia się po kontakcie z lekiem, występuje gdy początkowo efektywna dawka leku nie jest już skuteczna. Oporność ta jest wynikiem nabycia genów oporności od innych mikroorganizmów, np. na drodze koniugacji, lub spontanicznych mutacji [14]. Przyczyną tego rodzaju oporności jest głównie częste i nieumiejętne stosowanie antybiotyków zarówno w medycynie ludzkiej [19], jak i weterynaryjnej [11]. Bakterie są bardzo dobrze przystosowane ewolucyjnie do radzenia sobie z wszelaką presją środowiska. Niebezpieczeństwo wyodrębnienia się bakterii opornych na wszystkie znane do tej pory środki przeciwbakteryjne jest więc całkiem realną perspektywą i grozi powrotem do „ery przedantybiotykowej” [20], [21]. Oporność nie jest jednak problemem dotyczącym jedynie bakterii, zarówno wirusy, grzyby, jak i pasożyty mogą stać się odporne na działanie czynników, na które kiedyś były podatne. Oporność ich może powstać na skutek mutacji genetycznej lub nabywania (transferu) genów oporności od innych gatunków. Infekcje wywołane przez grzyby są przyczyną wysokiej zachorowalności i śmiertelności, szczególnie u osób z obniżoną odpornością. Szczepy z rodzaju *Candida* oraz *Cryptococcus neoformans* i *Aspergillus fumigatus* są przyczyną większości tych infekcji, dodatkowo dla wszystkich tych przypadków występuje lekooporność. Podobnie jak w przypadku

bakterii, oporność grzybów rośnie z powodu zbyt częstego stosowania leków [22], [23].

Lekooporność mikroorganizmów stanowi poważny i nasilający się problem globalny. Raport Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) wydany w kwietniu 2014 roku donosi, iż problem lekooporności nie jest już przewidywaniem przyszłości, lecz jest obecnie jednym z głównych zagrożeń dla zdrowia publicznego [24]. W 2013 roku stwierdzono 9 mln zachorowań na gruźlicę (TB - *tuberculosis*), stając się przyczyną śmierci 1,5 mln pacjentów, z czego 500 tys. zgonów było wywołane przez lekooporne prątki gruźlicy (MDR-TB - Multidrug resistance *tuberculosis*) [25]. Obecnie z powodu lekoopornych mikrobów umiera ok. 700 tys. osób rocznie. Szacuje się, iż za 35 lat liczba ta może zwiększyć się do około 10 milionów (Ryc. 1) [26], to więcej niż obecnie liczba zgonów z powodu chorób nowotworowych.



Ryc. 1. Roczna liczba zgonów ludzi z powodu lekooporności mikroorganizmów (MDR) w porównaniu do innych głównych przyczyn zgonów na świecie (dane z 2012-2013 r.)[27].

Od momentu odkrycia pierwszego antybiotyku oraz zrozumienia mechanizmów zwalczania chorób o podłożu mikrobiologicznym, firmy farmaceutyczne prześcigały się w dostarczaniu coraz to nowych, bardziej aktywnych środków. Szybko jednak nastąpiła stagnacja, a proponowane leki od pewnego czasu są podobne do siebie i oferują marginalną przewagę nad istniejącymi. Jednocześnie rozwój leków stał się procesem bardziej kosztownym oraz czasochłonnym [28].

W 2000 roku stwierdzono, iż głównymi czynnikami dyskwalifikującymi potencjalne antybiotyki w badaniach klinicznych są w 30% brak skuteczności działania oraz w kolejnych 30% wysoka toksyczność [29]. Ograniczenie stosowania antybiotyków staje się kluczowym aspektem przeciwdziałania rozwojowi oporności. Dotyczy to przede wszystkim nieracjonalnego stosowania lub ich nadużywania. Ponadto niezbędne jest poszukiwanie nowych leków o unikalnych mechanizmach działania tak aby ograniczyć skutki oporności krzyżowej. Koncerny farmaceutyczne próbując utrzymać skuteczność oferowanych leków dążą do wprowadzania nowych specyfików co 5-7 lat. Stąd nieustanna presja poszukiwania nowych strategii działania w tej dziedzinie [28]. W przypadku chorób wywołanych przez chorobotwórcze bakterie i grzyby, jak również „chorób zaniedbanych” główny ciężar poszukiwania nowych środków spoczywa na ośrodkach akademickich oraz naukowo-badawczych, które w przeciwieństwie do firm farmaceutycznych nie są nastawione na zyski finansowe.

Podsumowując, choć pozornie wydaje się, że dysponujemy szerokim arsenałem środków leczniczych to dostępna ilość leków nie przekłada się w prosty sposób na możliwości prowadzenia terapii. Lekooporność oraz skutki uboczne stanowią główną przyczynę dalszych poszukiwań innowacyjnych leków, które okazałyby się bardziej skuteczne przeciwko czynnikowi chorobotwórczemu oraz mniej szkodliwe dla zdrowia człowieka.

2.2. Metody poszukiwania nowych leków

Zapotrzebowanie na nowe środki lecznicze spowodowało znaczny rozwój metod poszukiwania leków. Początki ich projektowania datuje się na koniec lat 40-tych XX wieku. Jednym z pierwszych i na ogół najtrudniejszych etapów projektowania leków jest odkrycie struktury wiodącej. Jest to prototypowy związek, który wykazuje pewne pożądane właściwości biologiczne, na przykład efektywnie łączy się z receptorem, lecz może posiadać cechy niepożądane, takie jak toksyczność czy słabe parametry farmakokinetyczne. Dopiero modyfikacje struktury wiodącej mają na celu poprawienie jej parametrów biologicznych i farmakologicznych. Związki wiodące poszukuje się zarówno wśród substancji pochodzenia naturalnego (produkty metabolizmu mikroorganizmów, roślinne lub morskie), jak i syntetycznego. Do najstarszego i stosunkowo najprostszego sposobu poszukiwania nowych związków wiodących należą badania przesiewowe (ang. *screening*).

Polegają one na przebadaniu jak największej puli substancji w wybranym teście biologicznym. Związki nieaktywne są odrzucane, natomiast spośród związków wykazujących pewną aktywność tylko jeden na kilka tysięcy ma szansę dostać się do etapu badań klinicznych [14], [30]. Przykładem takich badań jest wytypowanie aktywnego układu diketokwasu w wyniku przesiewowych badań tysięcy losowych związków w poszukiwaniu inhibitorów integrazy HIV [31], [32]. Obecnie, obok wciąż stosowanych badań przesiewowych wprowadza się inne bardziej wydajne, a przede wszystkim mniej kosztowne metody poszukiwania leków. Przykładem takiego podejścia są badania nieprzesiewowe, w których rodzaj badanych substancji jest ograniczony. Związki wykazujące podobieństwo strukturalne do słabo działającej substancji (na przykład odkrytej w badaniach przesiewowych), mogą być poddane testom biologicznym w sposób selektywny. Źródłem badanych substancji mogą być leki pochodzące z medycyny naturalnej, tradycyjnie stosowane w leczeniu konkretnych schorzeń. Struktury wiodące są również poszukiwane podczas badań metabolizmu leków, a mianowicie określa się czy właściwości biologiczne są spowodowane działaniem samego leku, czy też jego metabolitu.

Opisane dotychczas metody poszukiwania struktur wiodących bywają krytykowane, jako nie do końca racjonalne. W dalszym ciągu ewentualny sukces zależy od przypadku. Obecnie zasadniczym aspektem w projektowaniu leków jest określenie molekularnych przyczyn badanej choroby, tak zwanych celów. Wówczas struktury wiodące stają się naturalnymi agonistami receptora lub substratami enzymu. Takie podejście określa się mianem zorientowanego na strukturę (structure based drug design) lub na cel. Wymaga bowiem dobrej znajomości celu działania przyszłych leków np. struktury krystalograficznej białka. Po identyfikacji struktury wiodącej przystępuje się do określenia farmakoforu, są to występujące w cząsteczce grupy odpowiedzialne ze działanie biologiczne. Inne grupy obecne w związku wiodącym mogą dodatkowo wpływać na to działanie. W oparciu o zgromadzone informacje kolejnym etapem jest projektowanie związków o korzystniejszych właściwościach terapeutycznych niż wybrana struktura wiodąca. W tym celu związek wiodący poddaje się różnym przekształceniom chemicznym, takim jak: wymiana podstawników, modyfikacje stopnia nasycenia pierścieni aromatycznych lub wiązań wielokrotnych, zmiana długości łańcucha czy wielkości pierścienia, upraszczanie lub usztywnianie struktury cząsteczki. Po zsyntezowaniu szeregu analogów związku wiodącego i poddaniu ich testom biologicznym, ustala się

w jakim stopniu zmiany struktury chemicznej wpływają na ich aktywność. Relacje te określa się jako zależność między strukturą a aktywnością (SAR – ang. *structure-activity relationships*), która polega na wprowadzeniu równania matematycznego wiążącego biologiczną aktywność badanych związków z ich właściwościami fizykochemicznymi. Podstawowymi zmiennymi są tu: hydrofobowość, czynniki elektronowe oraz steryczne. Rezultaty tych badań pozwalają wskazać elementy strukturalne, które odpowiadają za aktywność biologiczną badanych związków.

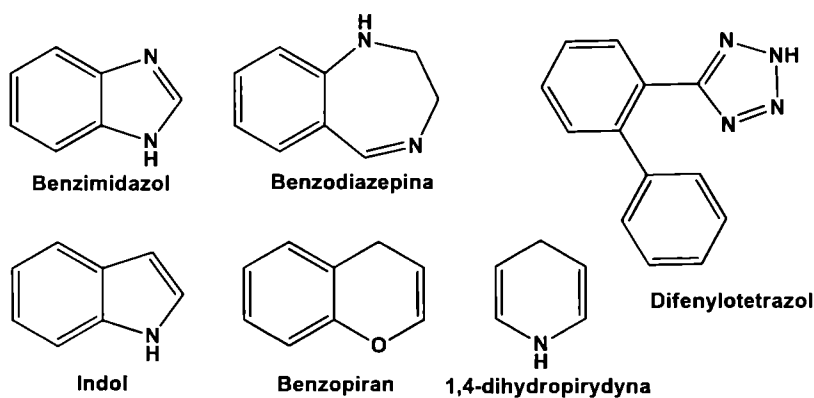
Nowoczesne podejście łączy tradycyjne projektowanie leków opisane powyżej z modelowaniem molekularnym, które umożliwia zbadanie sposobów oddziaływania związku wiodącego z docelowym miejscem wiążącym. Zatem metoda SAR pozwala zidentyfikować farmakofor i ustalić sposób oddziaływania w miejscu wiążącym, natomiast modelowanie molekularne dostarcza informacji na temat dalszych analogów związku wiodącego, które warto syntezować. Dzięki takiemu podejściu uwaga jest koncentrowana na analogach, które mają największe szanse oddziaływania z miejscem wiążącym, pomijając etap syntezy wszystkich możliwych analogów. Niestety projektowanie nowych, aktywnych związków jest zadaniem bardzo trudnym i czasochłonnym. Mimo znacznego zainteresowania i dostępności wielu badań wiążących strukturę chemiczną i aktywność biologiczną, często nie można ustalić jednoznacznych kryteriów jakie powinny spełniać aktywne związki. Wciąż potrzeba danych dotyczących nowych struktur oraz zależności pomiędzy ich cechami molekularnymi i aktywnością [14], [30]. Sytuacja komplikuje się dodatkowo gdy nie jest znany cel molekularny i z konieczności badania muszą koncentrować się na poznanych strukturach aktywnych substancji, są to tak zwane badania zorientowane na ligand (ligand based drug design).

2.3. Koncepcja struktur uprzywilejowanych

Termin struktura uprzywilejowana (ang. *privileged structure*, PS) po raz pierwszy został zaproponowany przez Evansa i współpracowników w roku 1988 [33]. Dwa lata później Johnson i Maggiora sformułowali zasadę podobieństwa, która mówi, że strukturalnie pokrewne związki wykazują podobną aktywność biologiczną [34]. Później definicję zmodernizowali i rozszerzyli Patchett i Nargund [35]. Koncepcja struktur uprzywilejowanych mówi, iż pewne struktury (cechy strukturalne) mogą wywoływać skutki biologiczne częściej niż inne. Może być to wynikiem zdolności do interakcji z różnymi celami biologicznymi.

Z praktycznego punktu widzenia, jako czynnik rozróżniający, wykorzystuje się częstość występowania danego fragmentu strukturalnego w cząsteczkach związków wykazujących aktywność biologiczną, w szczególności leków [36], [37].

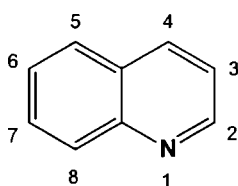
Od momentu wprowadzenia terminologii struktur uprzywilejowanych pojawiło się wiele prac porządkujących stan wiedzy w tej dziedzinie [38]–[40]. Jako struktury uprzywilejowane opisano między innymi: benzimidazol [40], benzodiazepinę [35], benzylopiperydynę [35], difenylotetrazol [35], indol [35], [41], bifenyl [35], [42], 1,4-dihydropirydynę [43], benzopiran [44] (Ryc. 2) i wiele innych.



Ryc. 2. Przykładowe struktury uprzywilejowane.

2.3.1. Pochodne chinoliny – spektrum aktywności biologicznej

Analiza baz danych oraz doniesienia literaturowe wskazują chinolinę (Ryc. 3), jako strukturę uprzywilejowaną [32], [45]–[47], a więc fragment o szczególnym znaczeniu w projektowaniu nowych, aktywnych pochodnych.

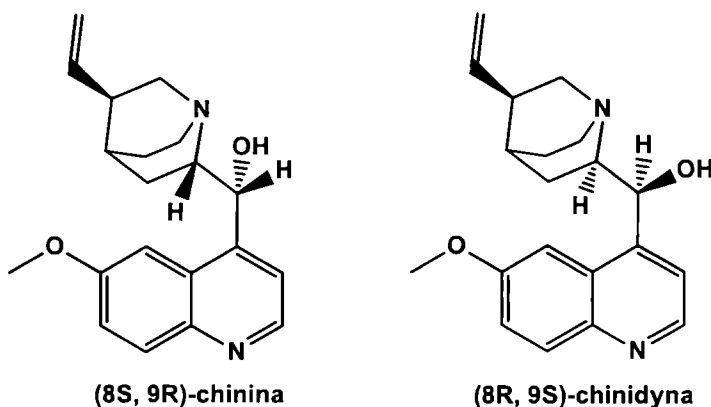


Ryc. 3. Struktura chinoliny.

Znaczna liczba produktów naturalnych oraz środków farmaceutycznych zawiera chinolinowy fragment w cząsteczce. Antybiotyki chinolonowe są tutaj najbardziej spektakularnym przykładem potencjalnej skuteczności tego układu w chemii medycznej [48]. Natomiast cząsteczka chininy (Ryc. 4), która również jest oparta na ugrupowaniu chinoliny, jest dowodem na preferencje natury dla tego układu [49]. Chinina występuje w korze drzewa chinowego (*Cinchona L.*) i była

pierwszym skutecznym lekiem przeciwko malarii, szeroko stosowana od XVII wieku. Oprócz zarodźca malarii chinina działa słabiej na niektóre pierwotniaki i bakterie, posiada również własności przeciwgorączkowe i przeciwbólowe [50], [51]. Obecnie w celu nadania gorzkiego smaku jest dodawana do napojów gazowanych, np. toniku. Chinina jest już rzadko stosowana w leczeniu, zastąpiły ją środki o mniejszych skutkach ubocznych.

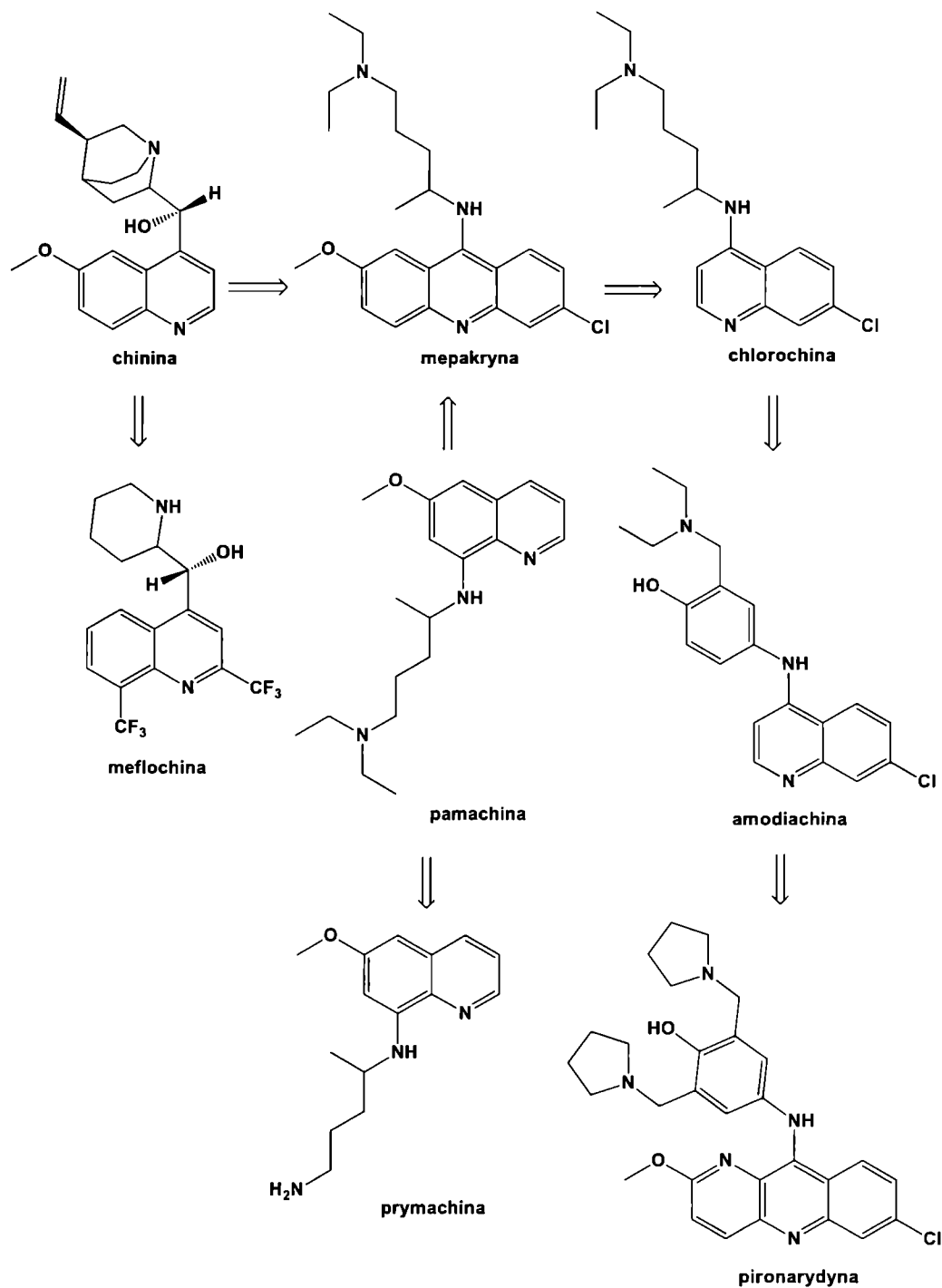
Innym alkaloidem pochodzącym również z kory drzewa chinowego jest chinidyna (Ryc. 4). Mimo, iż jest prawoskrętnym diastereoizomerem chininy, jej aktywność biologiczna różni się dość istotnie. Chinidyna ma słabe właściwości przeciwmalaryczne, jest znana natomiast jako środek do zmniejszania kurczliwości mięśni sercowych oraz szkieletowych, m.in. przez rozszerzanie naczyń krwionośnych obniża ciśnienie krwi. Stosowana jest w leczeniu migotania przedsionków oraz komorowych zaburzeń rytmu serca [52].



Ryc. 4. Struktura chininy oraz chinidyny.

Wczesne modyfikacje struktury chininy były spowodowane niedoborem naturalnych źródeł tego alkaloidu. Kora chinowa była dostępna jedynie na plantacjach poza granicami Europy. Próby znalezienia niezależnego i solidnego źródła leków przeciwmalarycznych doprowadziły do odkrycia w 1925 roku pamachiny, a w 1932 mepakryny (Ryc. 5). Oba te leki były szeroko stosowane podczas II wojny światowej, szczególnie na południowo-zachodnim Pacyfiku [53]. Z powodu wysokiej toksyczności oraz poważnych efektów ubocznych, m.in. psychozy, powstawały dalsze modyfikacje tych leków. Kolejnym analogiem pamachiny była prymachina (Ryc. 5), odkryta w latach 40. Nowy analog okazał się skuteczniejszy oraz mniej toksyczny od dotychczasowych środków [54]. Jednak przełomem okazała się chlorochina (Ryc. 5), którą otrzymano już w roku 1934, lecz

omyłkowo uznano za zbyt toksyczną i zaniechano jej stosowania, aż do 1946 roku. Od tego czasu, chlorochina stała się najważniejszym i najbardziej skutecznym lekiem przeciw malarii, ponadto ze względu na niską toksyczność jest lekiem z wyboru a nie wyborem mniejszego zła. Poza działaniem przeciwmalarycznym, działa również na takie pasożyty jak Pełzak czerwony oraz Lamblie jelitowe (np. *Giardia lamblia* - Ogoniastek jelitowy), ponadto posiada właściwości przeciwzapalne [55]. W celach profilaktycznych chlorochinę dodawano do soli kuchennej w wybranych częściach Ameryki Południowej, Afryki i Azji. Prawdopodobnie w wyniku tego zabiegu pierwsze przypadki oporności na chlorochinę pojawiły się już pod koniec lat 50. Szczepy odporne na chlorochinę (*Plasmodium falciparum* - Zarodziec sierpowaty i do pewnego stopnia *P. vivax* - Zarodziec ruchliwy) stały się powszechne we wszystkich obszarach endemicznych na całym świecie. Ponadto pojawiają się wyniki badań sugerujące, że nadmierne stosowanie chlorochiny może powodować powstanie oporności krzyżowej na chinolony (cyprofloksacynę) u bakterii jelitowych *Escherichia coli* [56].

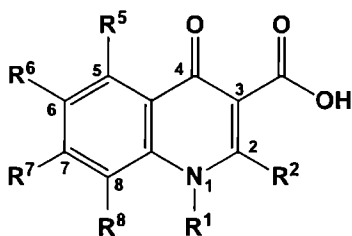


Ryc. 5. Modyfikacje leków przeciwmalarycznych opartych na szkielecie chinoliny.

W obliczu śmiertelnych ofiar malarii podczas wojny w Wietnamie, doprowadzono do rozwoju nowych pochodnych przeciwmalarycznych. Wprowadzono kolejny analog chininy – meflochinę (Ryc. 5), obecnie dostępną w sprzedaży jako Lariam. Choć ma ona silne właściwości przeciwmalaryczne, może również wywoływać wiele niepożądanych skutków ubocznych, m.in. zawroty

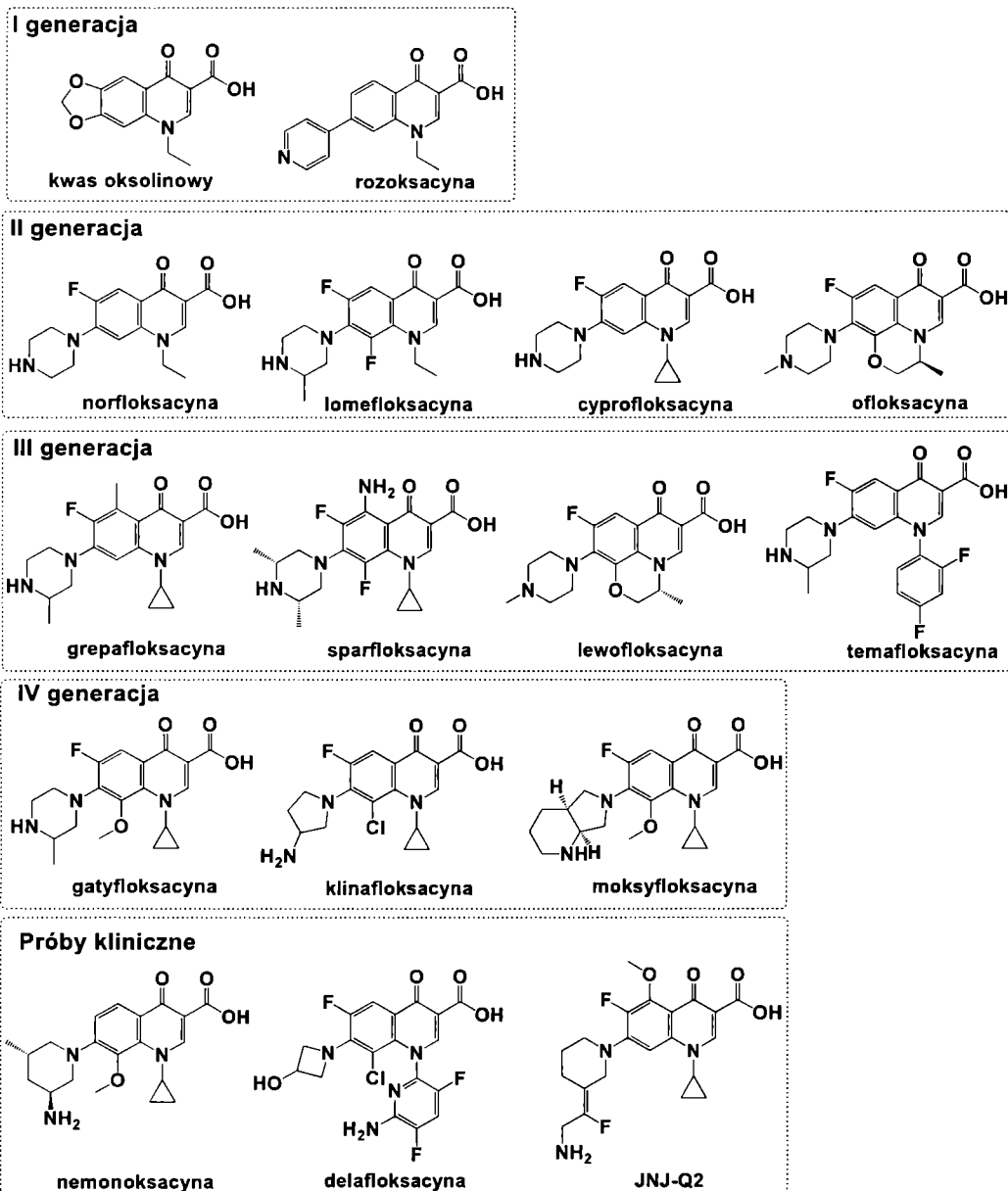
głowy, halucynacje czy depresje. Zarówno chlorochina, jak i meflochina są stosowane do dziś w leczeniu. Chlorochina wciąż stanowi jeden z najczęściej używanych leków przeciwmalarycznych m.in. ze względu na bardzo niskie koszty produkcji [56], [57]. Meflochina natomiast jest traktowana jako standardowy środek terapeutyczny w przypadku walki ze szczepami opornymi na chlorchinę. Jednak jej stosowanie jest ograniczone z uwagi na wysokie koszty produkcji oraz możliwość wystąpienia skutków ubocznych [58]. W połowie lat 70. zainteresowanie przemysłu oraz wojska na nowe środki do walki z malarią znacznie spadło, co przełożyło się na zmniejszenie ilości wprowadzanych, nowych leków. Na rynek wprowadzono dwa kolejne analogi chlorochiny: amodiachinę, a później pironarydynę (Ryc. 5). Amodiachina okazała się być bardziej skuteczna w leczeniu infekcji malarii niż chlorochina, jest również na ogół dobrze tolerowana. Jednak od połowy lat 80. w niektórych częściach świata została wycofana z użytku z powodu rzadkich, ale niebezpiecznych efektów ubocznych, tj. agranulocytozy (spadek liczby neutrofilów, czyli komórek układu odpornościowego we krwi). Pomimo tego, amodiachina zachowuje wysoką skuteczność i jest powszechnie dostępna w Afryce [59]. Natomiast pironarydyna (Ryc. 5) jest najbardziej aktywną 4-amino pochodną chinoliny, również wobec szczepów opornych na chlorchinę. Została otrzymana w Chinach w latach 70. i jest stosowana w tym kraju od ponad trzydziestu lat [60]. W innych częściach świata środek ten nie został od razu wprowadzony do leczenia. Dopiero od 2012 roku Komitet Produktów Leczniczych (CHMP-Committee for Medicinal Products) wydał pozytywną opinię na temat stosowania preparatu Pyramax, gdzie jednym ze składników jest pironarydyna. Lek jest przeznaczony wyłącznie do stosowania poza terenem Unii Europejskiej [61].

Inną grupą leków opartych na fragmencie chinoliny są wspomniane już wcześniej, chinolony (Ryc. 6). Związki te stanowią największą grupę syntetycznych antybiotyków, rozwijanych już od lat 60. Kolejne modyfikacje struktur doprowadziły do zmiany siły oraz spektrum działania otrzymanych związków, jak również ich właściwości farmakokinetycznych [62]. Opisano już ponad 10 tysięcy analogów, z czego ponad 15 zostało zarejestrowanych jako leki [63].



Ryc. 6. Ogólna struktura chinolonów.

Z uwagi na ich bardzo szerokie spektrum działania, oraz długoletnie badania i rozwój, zostały podzielone na cztery generacje (Ryc. 7). Leki pierwszej generacji są najstarszymi i obecnie najrzadziej używanymi chinolonami, w przeciwieństwie do pozostałych generacji (fluorochinolonów) nie zawierają atomu fluoru w pozycji 6. Zastosowanie tych środków ogranicza się do leczenia nieskomplikowanych zakażeń dróg moczowych. Chinolony drugiej generacji wykazują zwiększoną aktywność na bakterie Gram-ujemne, jak również na niektóre bakterie Gram-dodatnie. W porównaniu z pierwszą generacją leków środki te mają szersze zastosowanie kliniczne w leczeniu skomplikowanych zakażeń dróg moczowych, zapalenia nerek, wybranych chorób przenoszonych drogą płciową, zapalenia płuc oraz infekcji skóry. Najczęściej używane fluorochinolony drugiej generacji to cyprofloksacyna i ofloksacyna, ze względu na ich dostępność w preparatach doustnych. Fluorochinolony trzeciej generacji obejmują m.in. lewofloksacynę, gatifloksacynę oraz sparfloksacynę. Środki te zostały zakwalifikowane do kolejnej generacji leków ze względu na ich rozszerzoną aktywność przeciw bakteriom Gram-dodatnim. Leki te wykazują aktywność względem penicylino-opornej bakterii *Streptococcus pneumoniae* (Dwoinka zapalenia płuc), nazywana popularnie *pneumokokiem* oraz względem atypowych patogenów, takich jak *Mycoplasma pneumoniae* czy *Chlamydia pneumoniae*. Chociaż chinolony trzeciej generacji zachowują szeroki zakres aktywności wobec bakterii Gram-ujemnych, są one mniej aktywne niż cyprofloksacyna na gatunki *Pseudomonas*. Leki te są przydatne w leczeniu pozaszpitalnego zapalenia płuc, ostrego zapalenia zatok oraz przewlekłego zapalenia oskrzeli. Chinoliny czwartej generacji posiadają dodatkowo właściwości przeciwbakteryjne wobec bakterii beztlenowych, jednocześnie zachowując aktywność względem bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych porównywalną z lekami trzeciej generacji. Posiadają również aktywność wobec gatunków *Pseudomonas* porównywalną do cyprofloksacyny [64], [65].

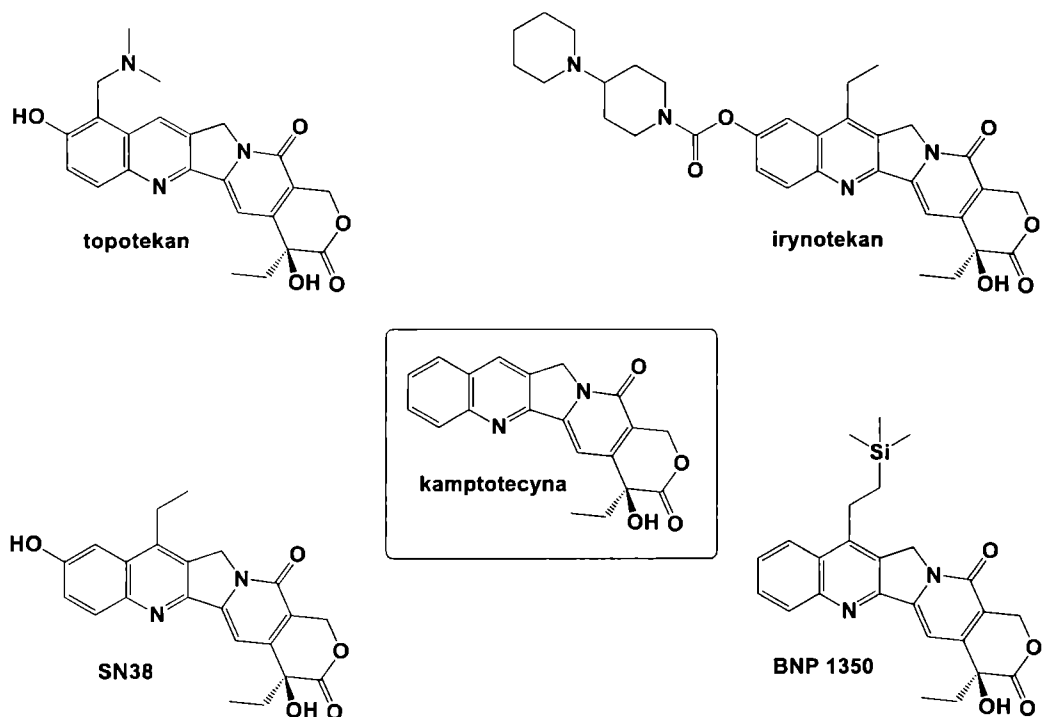


Ryc. 7. Wybrani przedstawiciele poszczególnych generacji chinolonów.

Generalnie fluorochinolony odgrywają ważną rolę w leczeniu ciężkich zakażeń bakteryjnych, zwłaszcza gdy jest podejrzenie zakażenia szczepami opornymi na starsze klasy środków przeciwbakteryjnych, zostały m.in. wprowadzone do drugiej linii leczenia gruźlicy [66]. Fluorochinolony są na ogół dobrze tolerowane przez pacjentów, większość działań niepożądanych przebiega łagodnie. Typowe skutki uboczne terapii to objawy żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności, wymioty czy biegunka, a także bóle głowy i bezsenność [67]. Ostatnie doniesienia literaturowe wskazują również na przeciwnowotworowe oraz przeciwwirusowe działanie

fluorochinolonów, co dodatkowo czyni je atrakcyjnymi i obiecującymi obiektami dalszych badań [68]–[71].

Oprócz tego, pewne związki również oparte na strukturze chinoliny wykazują bardzo skuteczne działanie antyproliferacyjne względem szerokiego spektrum nowotworów. Różnorodne analogi chinoliny zostały zbadane pod kątem hamowania wzrostu komórek nowotworowych, m.in. poprzez blokowanie kinaz białkowych czy naprawy DNA [45]. Otrzymano tysiące pochodnych, lecz do tej pory tylko kilka znalazło zastosowanie w lecznictwie. W tradycyjnej medycynie chińskiej do leczenia nowotworów stosowano wyciąg z kory drzewa „szczęścia” - *Camptotheca acuminata*. W 1966 roku odkryto, iż za działanie przeciwnowotworowe owej kory jest odpowiedzialna kamptotecyna – alkaloid, który zawiera fragment chinoliny w swojej strukturze (Ryc. 8) [72]. W badaniach klinicznych wykazano znaczącą aktywność tego związku, jednak niska rozpuszczalność oraz działania niepożądane ograniczyły jego zastosowanie w lecznictwie. Z tych powodów strukturę kamptotecyny poddano modyfikacjom chemicznym, w skutek czego powstały kolejne aktywne analogi. Pierwszym zarejestrowanym lekiem przeciwnowotworowym, pochodzącym od kamptotecyny jest topotekan (Ryc. 8) [73]. W roku 1998 został zarejestrowany jego kolejny analog, irynotekan (Ryc. 8) [74]. Substancje te należą do grupy inhibitorów topoizomerazy I i hamują replikację DNA, prowadząc do śmierci komórki [75]. Topotekan jest stosowany w leczeniu raka jajników oraz szyjki macicy [76], może być również używany w terapii drobnokomórkowego raka płuc [77]. Wciąż trwają badania kliniczne nad zastosowaniem topotekanu do leczenia innych typów nowotworów [78], [79]. Natomiast irynotekan jest głównie stosowany w terapii raka jelita grubego, ponadto poddany jest badaniom klinicznym, m.in. nad jego zastosowaniem w leczeniu raka płuc, wątroby i jajnika [80], [81]. Ciągłe trwają prace nad rozwojem pochodnych kamptotecyny, aktualnie prowadzone są badania kliniczne dwóch kolejnych jej analogów: BNP 1350 oraz LE-SN38 (LE - *Liposome Encapsulated*) (Ryc. 8) [82], [83].

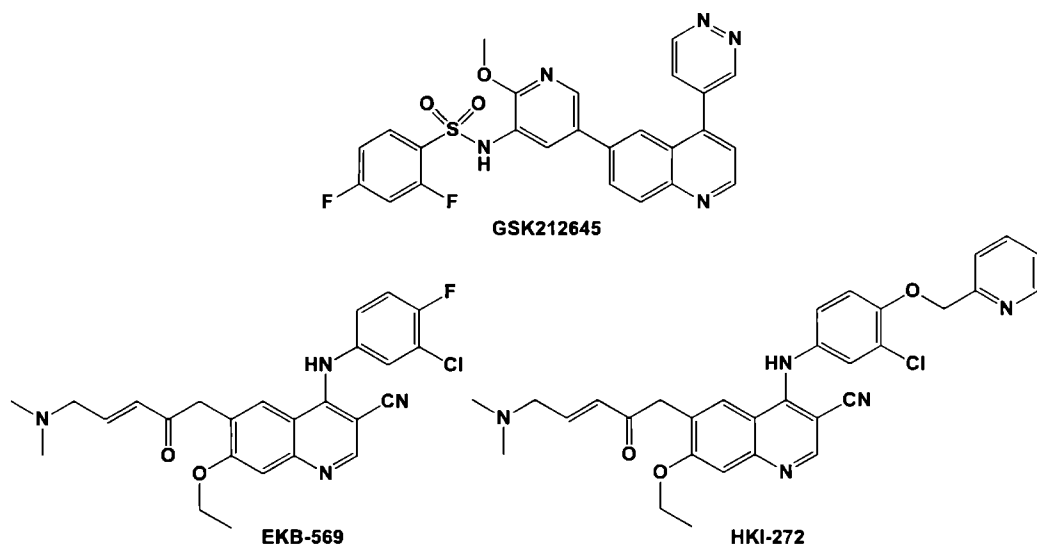


Ryc. 8. Struktura kamptoteczyny i jej analogów.

Innym, ciekawym celem molekularnym dla związków przeciwnowotworowych są kinazy białkowe – grupa enzymów odpowiedzialna za fosforylację białek, a w konsekwencji uwikłana w większość szlaków metabolicznych w komórkach. Spośród nich kluczowe znaczenie mają procesy sygnalizacji i regulacji, np. cyklu życiowego komórki. Grupa badawcza Augur’a opracowała inhibitor kinazy PI3K (3-kinazy fosfatydoinozytolu) (GSK212645) (Ryc. 9). PI3K odgrywa istotną rolę w regulacji procesów związanych ze wzrostem, metabolizmem, przeżyciem oraz proliferacją komórek. Inhibitor GSK212645 jest oparty na strukturze chinoliny i posiada niezwykle silne właściwości przeciwnowotworowe w zakresie nanomolowym (PI3K $IC_{50} = 0.04$ nM). Obecnie związek ten jest w I fazie badań klinicznych zmierzających do ustalenia właściwego dawkowania u pacjentów z guzami łagodnymi lub chłoniakami [84].

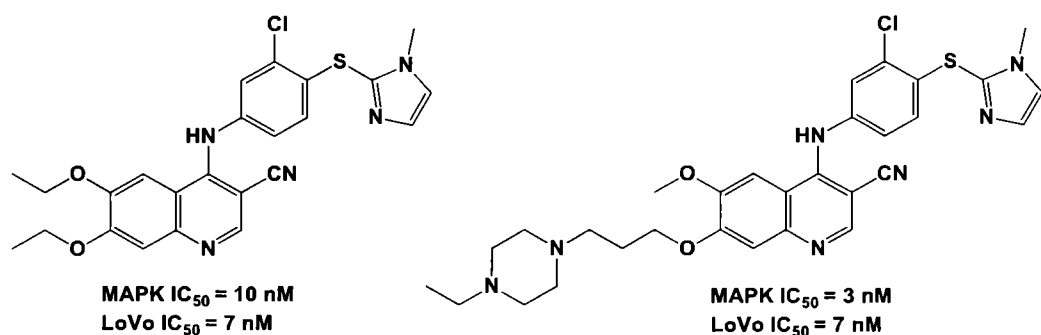
Równie atrakcyjnym celem molekularnym są receptory kinazy tyrozynowej, które przyczyniają się do rozwoju i wzrostu komórek rakowych (np. receptor czynnika wzrostu GFR - *growth factor receptor*). Pochodne 4-anilinochinoliny stanowią obiecującą grupę związków hamującą działanie tych receptorów. Naukowcy od wielu lat modyfikują tę klasę związków w celu poprawy siły i selektywności ich działania, co zaowocowało wieloma aktywnymi

pochodnymi [44]. Wissner i współpracownicy odkryli pochodną EKB-569, a następnie HKI-272 (Ryc. 9) [69]. Związki te cechują się zarówno silnym, selektywnym, jak i nieodwracalnym działaniem wobec guzów. Jak dotąd, próby kliniczne dały obiecujące wyniki, które czynią EKB-569 i HKI-272 potencjalnymi kandydatami na leki skuteczne w leczeniu nowotworów okrężnicy, płuc oraz piersi [86].



Ryc. 9. Struktury przykładowych pochodnych chinoliny, wykazujących właściwości przeciwnowotworowe.

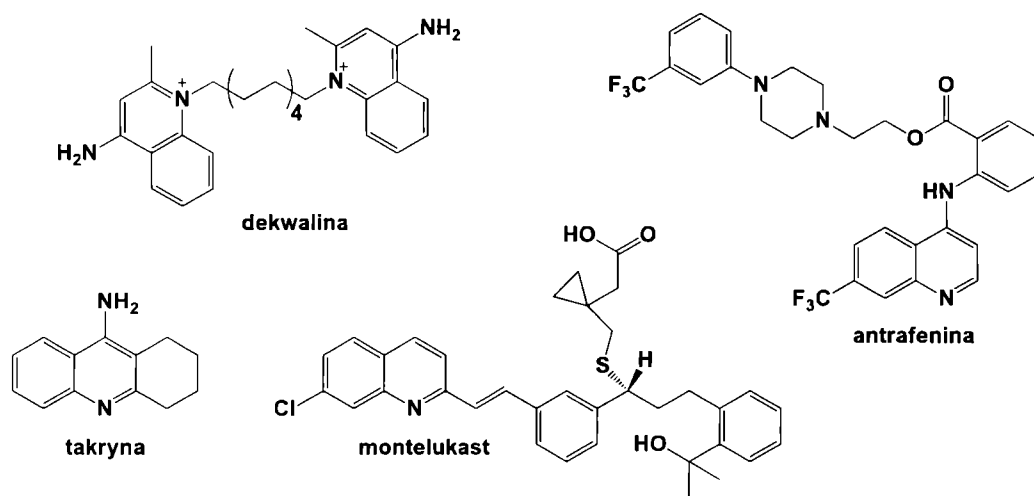
Jak wskazują wyniki badań pochodne 4-anilinochinoliny mogą działać przeciwnowotworowo również według innego mechanizmu, polegającego na blokowaniu szlaku kinaz aktywowanych mitogenami (MAPK - *mitogen-activated protein kinases*). Blokowanie tego szlaku daje możliwości hamowania niekontrolowanego wzrostu komórek. Przykłady związków hamujących szlak MAPK, jak również wzrost komórek LoVo (linia ludzkich guzów okrężnicy) przedstawiono poniżej (ryc. 10) [87], [88].



Ryc. 10. Związki o właściwościach przeciwnowotworowych.

Oprócz opisanych powyżej związków istnieje wiele innych pochodnych opartych na szkielecie chinoliny, które wykazują interesujące właściwości przeciwnowotworowe. Liczba potencjalnych leków znajdujących się obecnie w fazie badań klinicznych pozwala przypuszczać, że w najbliższej przyszłości zapewne niektóre z nich będą używane jako pierwsza linia bardziej skutecznych i bezpiecznych chemoterapeutyków [45].

Poza opisanymi wcześniej przykładami, pochodne chinoliny można znaleźć również m.in. wśród leków przeciwgrzybiczych (dekwalina), przeciwwirusowych (sakwinawir – anty-HIV) oraz przeciwbólowych (antrafenina). Znane są również analogi chinoliny stosowane w leczeniu choroby Alzheimera (takryna), astmy i alergii (montelukast, nedokromil) (Ryc. 11) [89].

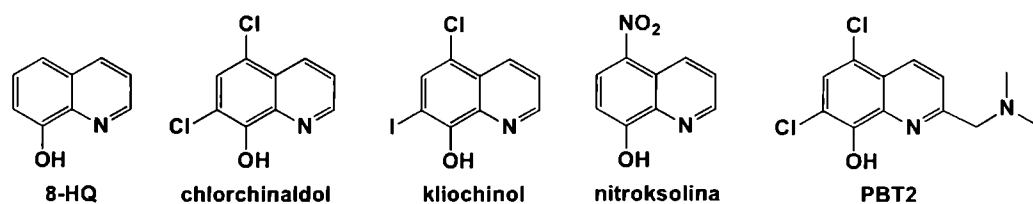


Ryc. 11. Inne przykłady leków zawierających strukturę chinoliny w cząsteczce.

2.3.2. Pochodne 8-hydroksychinoliny - spektrum aktywności biologicznej

Spośród pochodnych chinoliny szczególne znaczenie ma fragment 8-hydroksychinoliny (8-HQ) (Ryc. 12), który jest jednym z najważniejszych odczynników chelatujących jony metali i stanowi doskonałe rusztowanie dla związków z ciekawym spektrum zastosowań farmaceutycznych [90]. Już w 1922 roku zostały opisane właściwości grzybobójcze 8-hydroksychinoliny i jej kompleksów z metalami [91], [92]. Prace te dotyczyły głównie aktywności względem grzybów atakujących rośliny. Później wykazano ich właściwości antyseptyczne oraz dezynfekujące, co więcej substancje te były stosowane w stomatologii do dezynfekcji jamy ustnej [93]. 8-HQ była również obiektem zainteresowań jako lek przeciwnowotworowy [94]. Ponadto proste modyfikacje

8-hydroksychinoliny dają pochodne o interesujących właściwościach grzybo- i bakteriobójczych. Jednym z takich środków jest chlorchinaldol (Ryc. 12), znany środek o właściwościach przeciwbakteryjnych, przeciwgrzybiczych oraz przeciwpierwotniakowych, szczególnie silnie działa na ziarniaki Gram-dodatnie oraz drożdżaki, m.in. *Candida albicans*. Chlorchinaldol stosuje się w leczeniu miejscowym bakteryjnych i grzybiczych zakażeń błon śluzowych jamy ustnej, gardła, dróg rodnych oraz skóry. Środek ten jest dostępny w tabletkach do ssania, tabletkach dopochwowych oraz jako maść, stosuje się go również w niektórych szamponach przeciwłupieżowych [95]. Kolejnym znanym preparatem pochodzącym od 8-HQ jest klio chinol (Ryc. 12), który znalazł zastosowanie w lecznictwie jako środek o silnym i długotrwałym działaniu odkażającym i wysuszającym rany. Stosowany miejscowo jest nietoksyczny, ale dawniej był stosowany doustnie w leczeniu biegunek bakteryjnych, lecz został wycofany w 1983 roku ze względu na neurotoksyczne działanie [96]. Klio chinol był podejrzany o wywoływanie ciężkiej w skutkach choroby znanej jako neuropatia rdzeniowo wzrokowa - SMON (*Subacute Melo-Optic Neuropathy*), której objawami są m.in. zaburzenia czucia i widzenia [61]. Inną stosowaną pochodną 8-hydroksychinoliny jest nitroksolina (Ryc. 12), która działa bakteriobójczo na większość bakterii Gram-ujemnych i Gram-dodatnich, wywołujących zakażenia dróg moczowych [97]. W Europie jest w użyciu od około pięćdziesięciu lat, wykazuje znaczną skuteczność w zwalczaniu zakażeń bakterii tworzących biofilm [98]. Ponadto znane jest jej działanie grzybobójcze na szczepy z rodzaju *Candida* oraz właściwości przeciwnowotworowe [99].

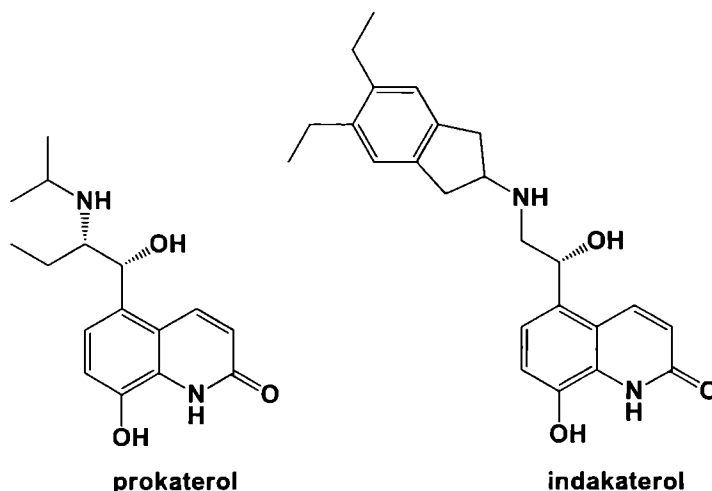


Ryc. 12. Struktury prostych analogów 8-hydroksychinoliny.

Obecnie trwają badania nad zastosowaniem pochodnych 8-hydroksychinoliny jako potencjalnych środków do leczenia chorób zwyrodnieniowych układu nerwowego, takich jak choroba Alzheimera czy Parkinsona [90]. Działanie neuroprotektoryjne jest wynikiem chelatowania metali, takich jak żelazo, miedź czy cynk. Wyjściowym związkiem do poszukiwań chelatorów żelaza był klio chinol,

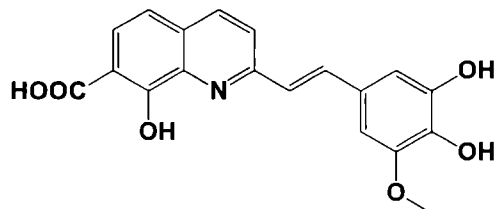
dając początek kolejnym modyfikacją chemiczną, których przykładem jest związek PBT2 (Ryc. 12), znajdujący się w II fazie prób klinicznych w leczeniu choroby Alzheimera [100].

Do bardziej złożonych pochodnych 8-hydroksychinoliny stosowanych w lecznictwie można zaliczyć prokaterol oraz indakaterol (Ryc. 13). Obie substancje są stosowane do leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Ponadto prokaterol jest stosowany w leczeniu astmy [89], natomiast indakaterol jest aktualnie pod tym kątem oceniany. Przeprowadzone badania kliniczne wykazują wysoką skuteczność leku w kontroli objawów klinicznych i poprawie parametrów spirometrycznych [101].



Ryc. 13. Struktura prokaterolu i indakaterolu.

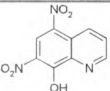
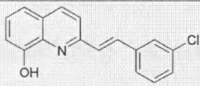
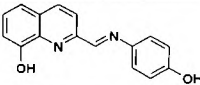
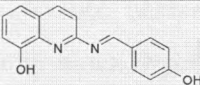
Pochodne 8-HQ posiadają również właściwości antyretrowirusowe, okazało się, że pochodne styrylochinolinowe mogą być między innymi inhibitorami integrazy HIV-1. Aktywnym inhibitorem z tej grupy pochodnych jest związek o symbolu FZ-41 (Ryc. 14), który dotarł do fazy badań klinicznych. Jest on aktywny zarówno w etapie 3'-terminacji, jak i w etapie przeniesienia nici. Wartości IC_{50} dla obu reakcji wynoszą odpowiednio: 0,7 μM i 1,7 μM [102].



Ryc. 14. Struktura FZ-41.

W trakcie badań nad pochodnymi chinoliny prowadzonych w Zakładzie Chemii Organicznej Uniwersytetu Śląskiego okazało się, że pewne pochodne chinoliny mogą stanowić interesujące czynniki przeciwgrzybicze. Kilka z badanych pochodnych wykazuje aktywność hamującą rozwój grzybów MIC (*Minimal Inhibitory Concentration*) przy stężeniach niższych niż znany przeciwgrzybiczy środek flukonazol (Tabela 1) [103].

Tabela 1. Przykłady aktywności przeciwgrzybiczej wybranych związków, otrzymanych w Zakładzie Chemii Organicznej Uniwersytetu Śląskiego.

Związek	MIC/IC ₈₀ [μM]			
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Aspergillus fumigatus</i>
	24h	24h	24h	24h
	48h	48h	48h	48h
	1.95	15.63	15.63	3.91
	7.81	31.25	31.25	3.91
	7.81	15.63	7.81	15.63
	15.63	31.25	15.63	31.25
	1.95	15.63	0.24	7.81
	31.25	31.25	0.49	62.50
	3.91	3.91	1.95	3.91
	15.63	7.81	3.91	125
Flukonazol	0.06	3.91	0.98	>125
	0.12	15.62	3.91	>125

W Zakładzie Chemii Organicznej Uniwersytetu Śląskiego od kilku lat prowadzi się badania skoncentrowane na poszukiwaniu nowych, aktywnych związków chemicznych. Rozwijana jest metoda wykorzystująca przeszukiwanie wirtualnych baz danych takich jak PubChem czy DrugBank, skupiających dane dotyczące struktur i aktywności tysięcy związków. Zostały przeprowadzone badania na szeregu monoazanaftalenów, które potwierdziły częstość występowania szkieletu chinolinowego w związkach wykazujących aktywność biologiczną [46], [47].

Z uwagi na tak szerokie spektrum aktywności biologicznej pochodnych chinoliny (w tym również 8-hydroksychinoliny), niewątpliwie jej struktura wpisuje się w definicję *struktury uprzywilejowanej*. Mimo ograniczeń i pewnych niejasności koncepcyjnych, idea struktur uprzywilejowanych wydaje się być skuteczna

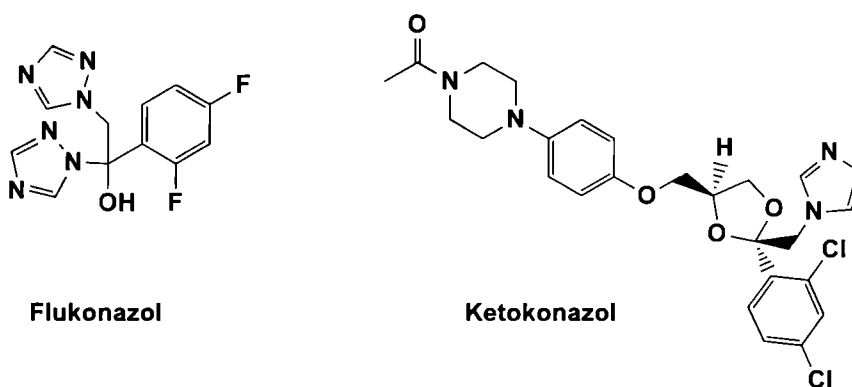
w projektowaniu leków, co potwierdzają nowe, aktywne analogii fragmentów uprzywilejowanych. Koncepcja ta jest często używana w laboratoriach syntetycznych posługujących się chemią kombinatoryczną, gdzie potrzeba prostych i wyraźnych schematów projektowania nowych substancji [40], [90]. Takie podejście może przyczynić się znacznie do rozwoju chemii medycznej, dostarczając nowych pomysłów w projektowaniu leków. Zatem poszukiwanie nowych związków z wbudowanym fragmentem chinolinowym wydaje się być jak najbardziej słuszne.

3. BADANIA WŁASNE

3.1. Pochodne styrylochinolinowe – analogi naftifiny.

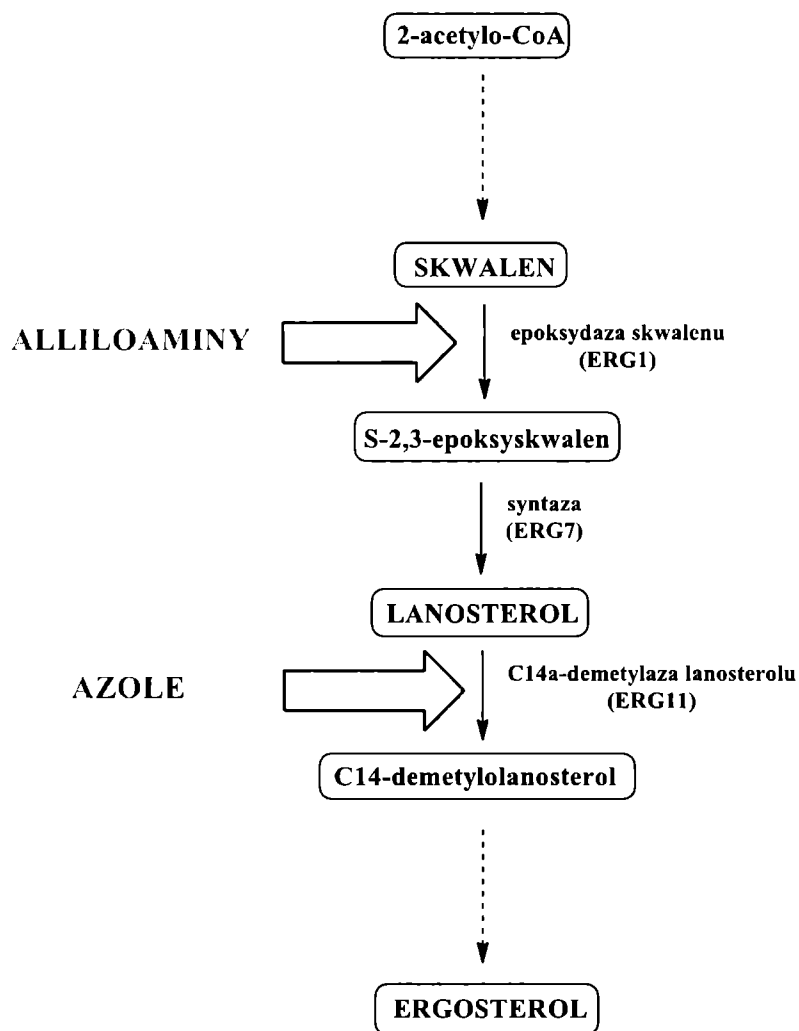
3.1.1. Wstęp oraz projektowanie celów syntetycznych.

Leki przeciwgrzybicze charakteryzują się dużą różnorodnością budowy oraz mechanizmem działania. Wśród leków stosowanych obecnie można wyróżnić m.in. alliloaminy, azole, antybiotyki polienowe i inne. Mechanizm działania takich leków związany jest z zakłóceniem funkcji fizjologicznych grzyba. W przypadku alliloamin oraz azoli polega on na hamowaniu syntezy ergosterolu. Ergosterol jest ważnym składnikiem strukturalnym grzybów o funkcji i budowie analogicznej do cholesterolu u człowieka. Ten ostatni fakt jest niestety, powodem możliwych działań niepożądanych omawianych leków, gdyż podobieństwo strukturalne obydwu steroli może spowodować, że medykament zadziała też na komórki ludzkie [65]. Wśród dostępnych obecnie leków przeciwgrzybiczych najczęściej stosowane składniki czynne to związki z grupy azoli (Ryc. 15) [104].



Ryc. 15. Przedstawiciele stosowanych leków z grupy azoli.

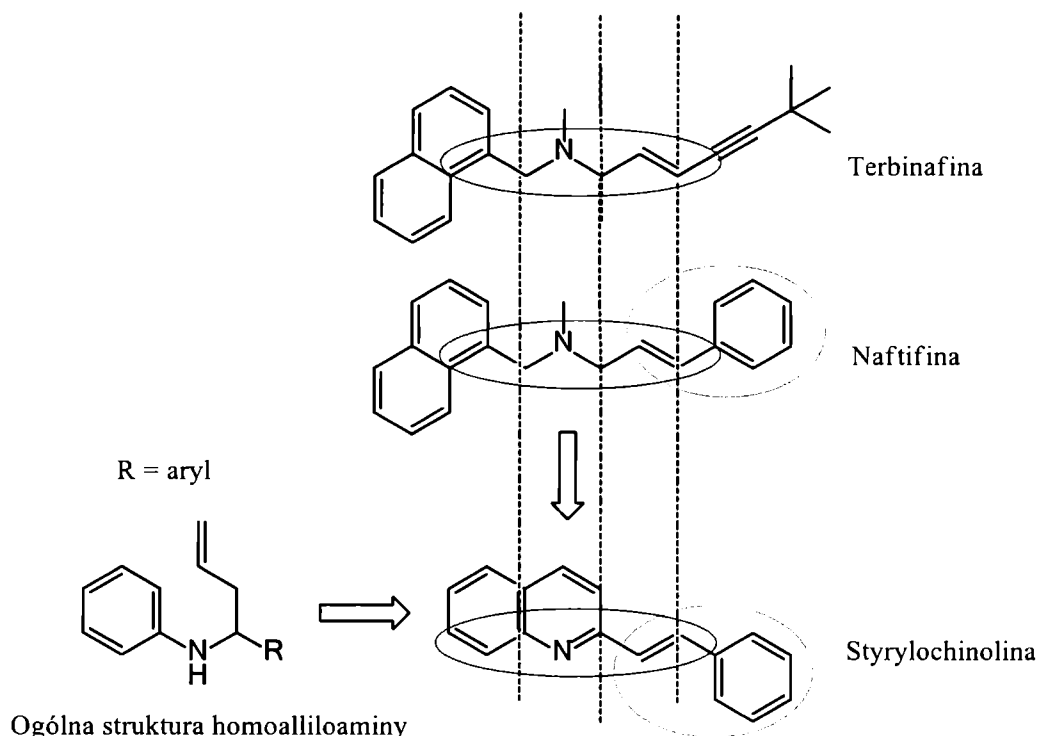
Pomimo, iż leki te są dobrze tolerowane przez pacjentów oraz posiadają szerokie spektrum aktywności biologicznej, są również bardzo podatne na pojawianie się lekooporności [105]. Mniej podatne na to zjawisko są pochodne alliloaminy tj. naftifina, terbinafina czy butenafina [106], ponadto działają na wcześniejszym etapie hamowania syntezy ergosterolu, blokując epoksydazę skwalenową (Ryc. 16) [107].



Ryc. 16. Uproszczona biosynteza ergosterolu [108].

Zauważono, iż struktura chinoliny stanowi usztywniony analog jednego z mniej uprzywilejowanych konformerów homoalliloaminy (Ryc. 17). Fakt ten dał początek projektowaniu analogów opartych na fragmencie chinoliny. Co więcej styrylochinoliny wykazują znaczne podobieństwo do alliloamin [109], zatem potencjalnie będą naśladować naftifinę czy terbinafinę (Ryc. 17). Takie podejście wydaje się być słuszne ze względu na duże prawdopodobieństwo aktywności biologicznej zaprojektowanych związków [109]. Ponadto postuluje się, że związki oparte na takich układach mogą być pozbawione toksyczności, jak np. terbinafina.¹

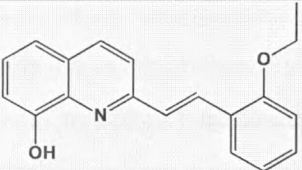
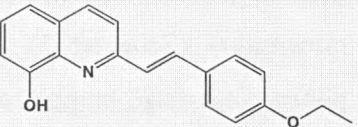
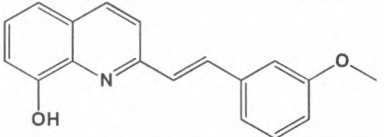
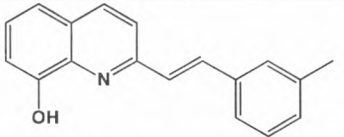
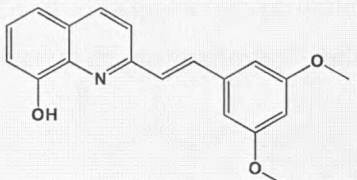
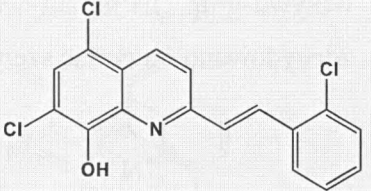
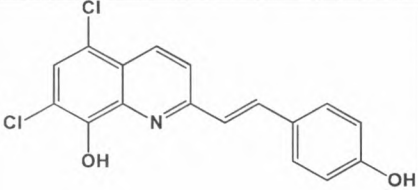
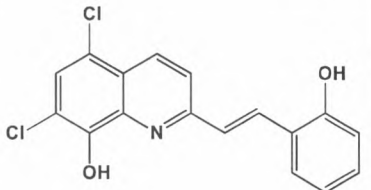
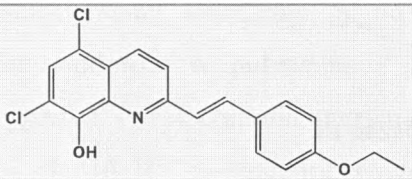
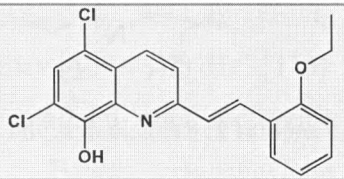
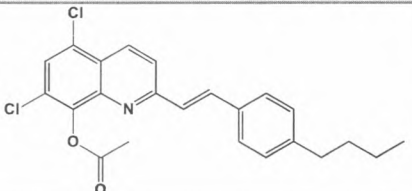
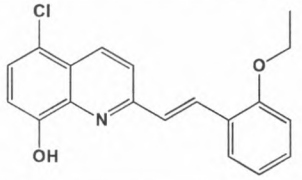
¹ Zagadnienia omówiono szerzej w rozdziale 3.2.



Ryc. 17. Podobieństwo strukturalne styrylochinolin do alliloamin.

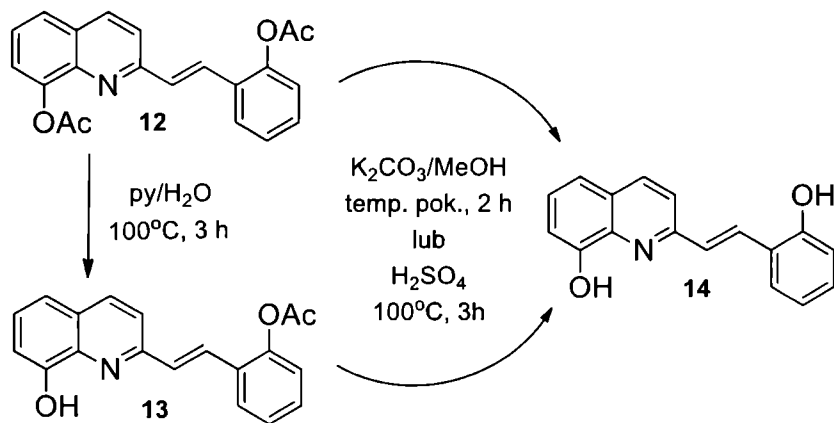
W Zakładzie Chemii Organicznej Uniwersytetu Śląskiego od 2004 roku prowadzone są badania dotyczące projektowania nowych pochodnych chinoliny o działaniu przeciwgrzybiczym oraz przeciwbakteryjnym [103], [110], [111]. W związku z interesującymi właściwościami biologicznymi styrylochinolin, postanowiono rozbudować bibliotekę tych związków. Dotychczasowe wyniki badań wskazują, że fragment chinolinowy z podstawnikiem hydroksylowym w pozycji 8 jest kluczowy dla aktywności badanych związków. Natomiast pierścień fenyłowy powinien być podstawiony grupami hydroksylowymi lub halogenowymi [103], [110]. Aby zweryfikować powyższe hipotezy zaprojektowano i otrzymano szereg związków opartych na szkielecie chinoliny o różnych podstawnikach, m.in. 8-hydroksychinoliny oraz 5,7-dichloro-8-hydroksychinoliny (Ryc. 18).

7		4.59	8		4.91
9		6.07	10		6.07
11		5.48	12		3.79
13		4.12	14		4.10
15		4.12	16		4.10
17		3.31	18		3.43
19		2.74	20		2.77
21		2.04	22		2.77
23		2.93	24		4.16

25		5.22	26		5.22
27		4.69	28		5.27
29		4.78	30		6.74
31		5.36	32		5.36
33		6.48	34		6.48
35		7.69	36		6.05

Reakcje metodą konwencjonalną prowadzono w środowisku wrzącego bezwodnika octowego przez 16 h. Naturalną konsekwencją takiego doboru warunków jest acylowanie grup hydroksylowych obecnych w cząsteczkach substratów. W związku z tym kolejnym etapem reakcji była hydroliza powstałej grupy acylowej. Hydrolizę przeprowadzono według opisanej procedury w mieszaninie pirydyna:woda w stosunku 3:1, ogrzewając w temperaturze wrzenia (100°C) przez 3 h [112]. Okazało się, że warunki te umożliwiają deacylowanie grupy hydroksylowej podstawionej jedynie w pierścieniu chinolinowym, natomiast grupy acylowe w pierścieniu fenyłowym pozostają niezhydrolizowane. Aby odbezpieczyć grupy hydroksylowe w pierścieniu fenyłowym, stosowano 3 M kwas siarkowy (VI) w temperaturze 100°C przez 3 godziny [112], [113]. Zbadano również możliwość odblokowania wszystkich

grup acylowych stosując węglan potasu w środowisku metanolu, bez ogrzewania mieszaniny (Schemat 2). Metoda ta okazała się dogodniejsza od poprzedniej, ponieważ reakcja przebiega w łagodniejszych warunkach i krótszym czasie (2 h). Dodatkowo łatwiej jest wyizolować oraz oczyścić końcowy produkt. Warto zwrócić uwagę, że dzięki różnym metodom hydrolizy styrylochinolin można selektywnie deacylować grupy hydroksylowe. Otwiera to intrygującą możliwość zbadania wpływu grup OH na aktywność pochodnych chinoliny. W związku z powyższym zdecydowano otrzymać szereg częściowo i w pełni zhydrolizowanych związków.



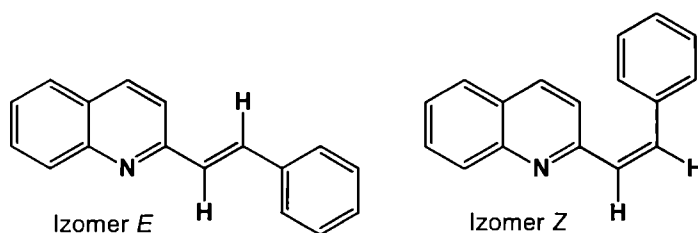
Schemat 2. Reakcje deacylacji na przykładzie związku 12.

Powstawanie produktów ubocznych podczas reakcji kondensacji oraz konieczność przeprowadzania reakcji hydrolizy sprawia, że izolowanie i oczyszczanie produktów jest skomplikowane oraz czasochłonne. Produkty oczyszczano przez kilkukrotną krystalizację lub chromatografię kolumnową. Stosując metodę konwencjonalnej syntezy otrzymano i oczyszczono szereg związków (2, 5-29, 31, 32, 35).

Alternatywną metodą otrzymywania styrylochinolin jest synteza w polu mikrofalowym [103], [114]. Reakcję prowadzono w temperaturze 180°C przez 10 minut stosując ogrzewanie w masie, bezrozpuszczalnikowo. Środowiskiem reakcji był czterokrotny nadmiar aldehydu. Metoda mikrofalowa znacznie skróciła czas reakcji oraz rozwiązała niedogodności związane z koniecznością przeprowadzenia hydrolizy. Niestety jest skuteczna jedynie w sytuacji gdy aldehyd jest cieczą lub ma niską temperaturę topnienia. Pomimo prób wydłużania czasu reakcji, metoda ta prowadzi do uzyskania mieszaniny substratów i produktu, nie rozwiązując problemów z wyizolowaniem i oczyszczeniem końcowych związków.

Ponadto, otrzymane wydajności reakcji są dużo niższe, niż wydajności uzyskane metodą konwencjonalną.

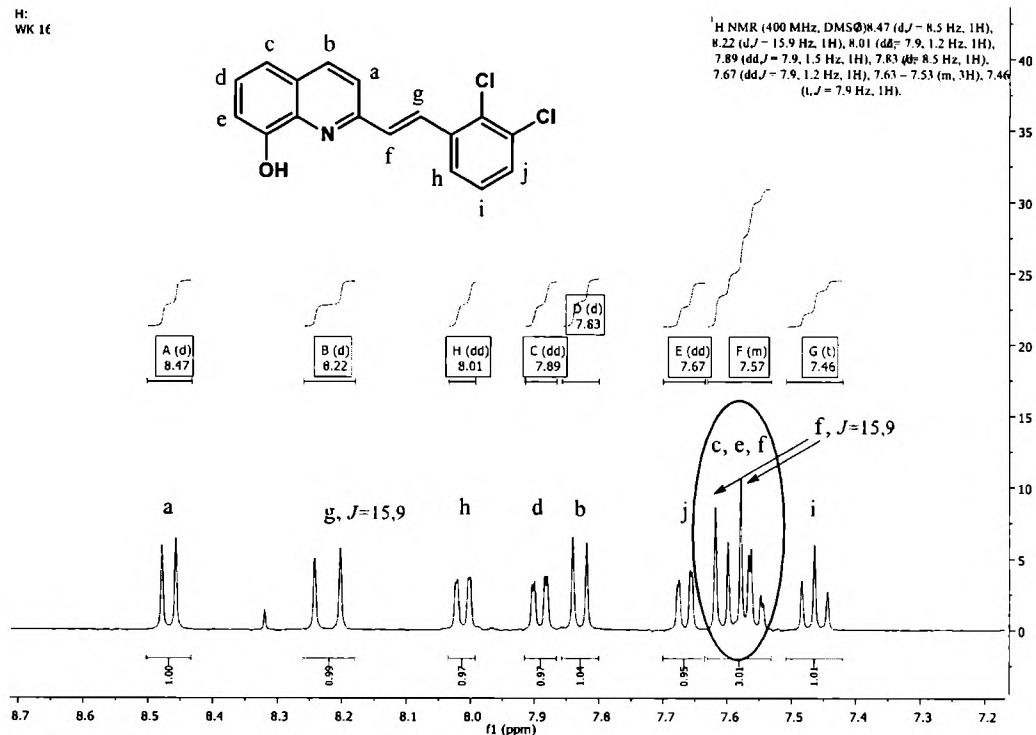
Dość istotnym zagadnieniem jest analiza strukturalna otrzymanych związków, w szczególności w chemii medycznej znaczenie ma określenie konfiguracji izomerów [115]. Styrylochinoliny mogą występować w konfiguracji *E* i *Z* (Ryc. 19).



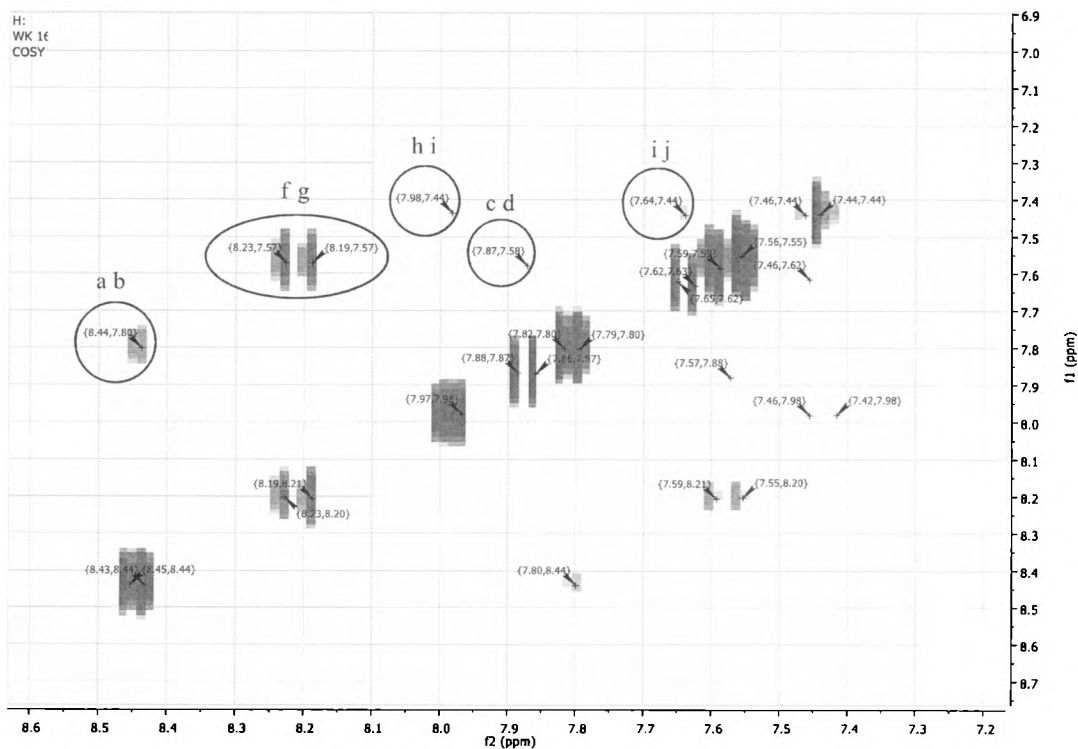
Ryc. 19. Izomery *E* i *Z* styrylochinolin.

Tego typu izomery można szybko i łatwo zidentyfikować metodami spektroskopii NMR. Atomy wodoru w położeniu *E* charakteryzują się dużymi wartościami stałej sprzężenia, tj. od 12 do 18 Hz, natomiast stała sprzężenia atomów wodorów w położeniu *Z* mieści się pomiędzy 10 a 12 Hz [116]. W przypadku styrylochinolin otrzymanych opisanymi metodami stała sprzężenia wynosi ok. 16 Hz, co sugeruje powstawanie izomeru *E*. Poniżej przedstawiono przykładowe widmo ^1H NMR związku **9** (Ryc. 20) zarejestrowane przy częstotliwości 400 MHz. Na widmie widoczny jest dublet (**g**) pochodzący od winylowego atomu wodoru ze stałą sprzężenia 15,9 Hz. Dla ułatwienia przypisania sygnałów odpowiednim atomom dodatkowo wykonano widmo dwuwymiarowe COSY (Ryc. 21), na którym poza sygnałami autokorelacyjnymi widać sprzężenia sąsiadujących protonów. Z analizy tego widma wynika, że drugi dublet pochodzący od protonu układu C=C (**f**) jest „schowany” w multiplocie (7,63–7,53 ppm).

H:
WK 16



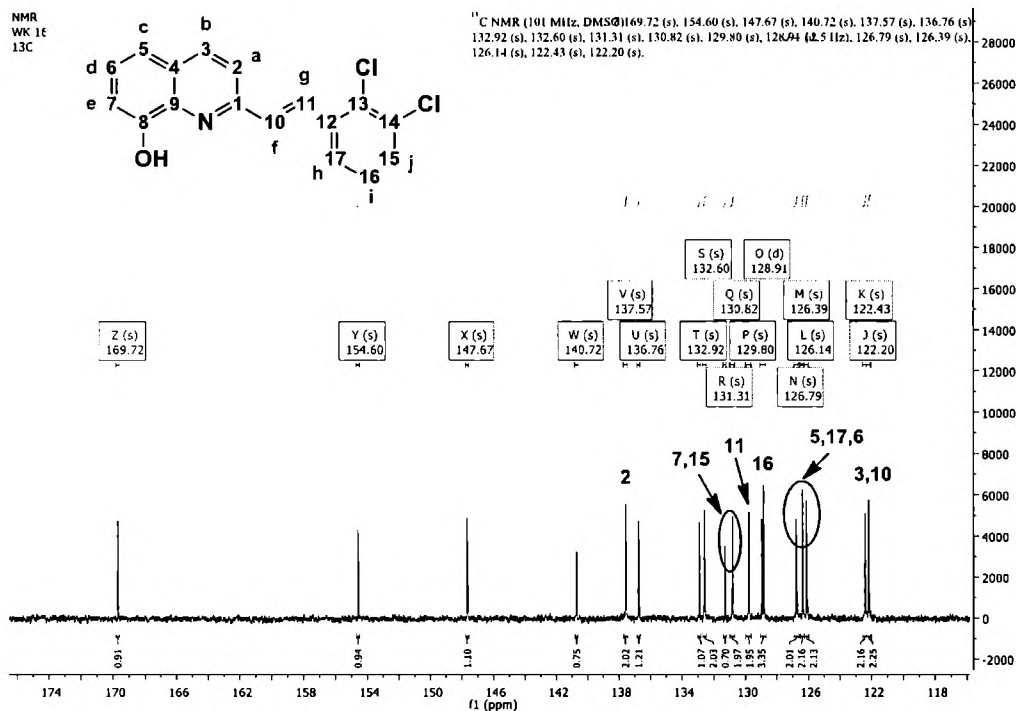
Ryc. 20. Widmo ¹H NMR dla związku 9.



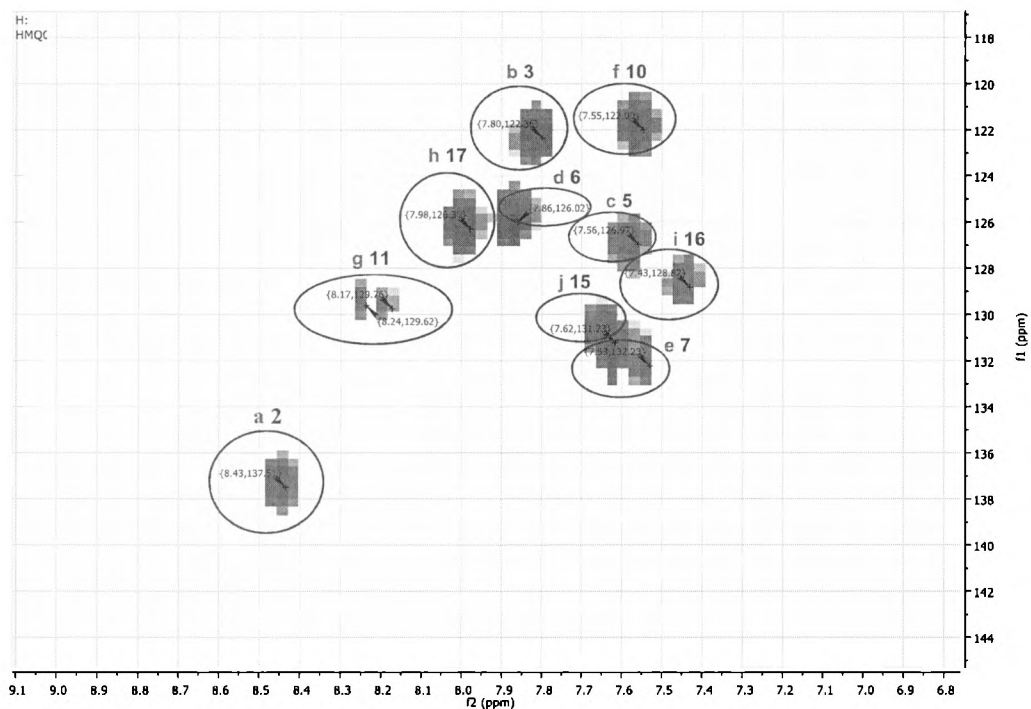
Ryc. 21. Widmo COSY dla związku 9.

Dla pełnego kompletu analiz oraz potwierdzenia struktur chemicznych wykonano również jednowymiarowe widma węglowe, dla wszystkich otrzymanych związków. Poniżej przedstawiono przykładowe widmo ¹³C NMR dla

pochodnej **9** (Ryc. 22) oraz widmo dwuwymiarowe HMQC (Ryc. 23) w celu przypisania sygnału protonów (a-j) do odpowiednich atomów węgla (1-17). Analogiczne cechy analizy spektroskopowej opisanej powyżej można zauważyć we wszystkich widmach otrzymanych związków.

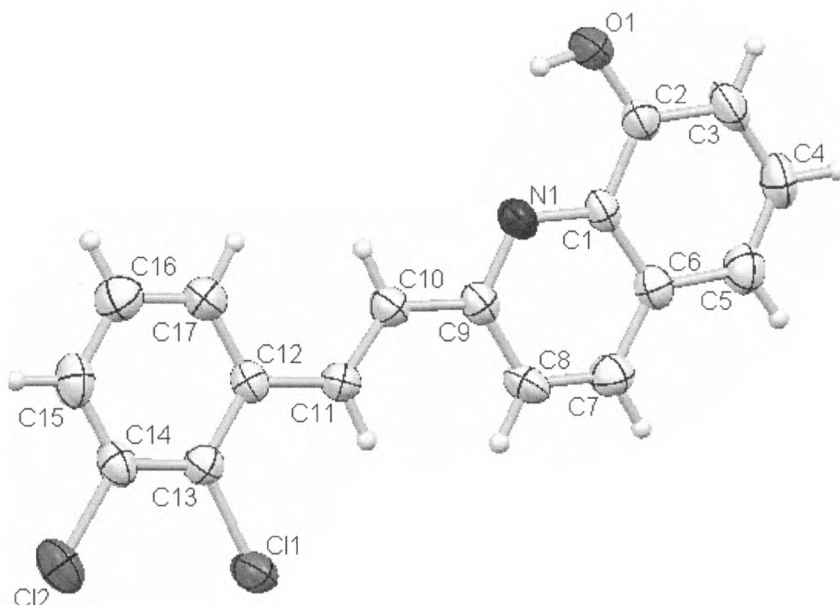


Ryc. 22. Widmo ¹³CNMR dla związku **9**.



Ryc. 23. Widmo HMQC dla związku **9**.

Dodatkowo wykonano analizę rentgenowską² dla związku **9**, która potwierdza obecność izomeru *E* (Ryc. 24). Podsumowując, stosowana metoda syntezy umożliwia otrzymanie czystych izomerów *E*.



Ryc. 24. Struktura krystalograficzna związku **9**.

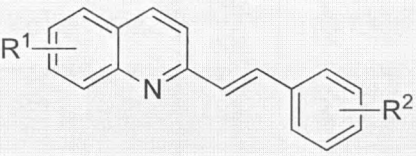
3.1.3. Właściwości przeciwgrzybicze

Aktywności przeciwgrzybicze związków zostały określone przez wyznaczenie parametrów MIC (ang. *Minimal Inhibitory Concentration*), używając standardowych procedur [103]. Do testów wykorzystano szereg chorobotwórczych gatunków grzybów z rodzaju *Candida* (*C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. glabrata*), *Trichosporon beigelii* oraz pleśni *Aspergillus fumigatus* (Kropidlak popielaty), *Absidia corymbifera* i *Trichophyton mentagrophytes*³. Gatunki grzybów wybrane do badań są ważne z punktu widzenia częstości zakażeń oraz problemów z prowadzeniem terapii, zwłaszcza u pacjentów z obniżoną odpornością. Testy prowadzone były z wykorzystaniem ślepej próby oraz próby ze związkiem referencyjnym - flukonazolem. Zahamowanie rozwoju grzybów było mierzone po różnych czasach inkubacji w zakresie od 24 do 120 h, aby określić trwałość działania fungistatycznego (Tabela 3).

² Badania zostały wykonane we współpracy z dr Mariuszem Wolffem (Zakład Krystalografii, Instytut Chemii Uniwersytetu Śląskiego),

³ Badania zostały wykonane we współpracy z dr Marcelą Vejsową (Zakład Mikrobiologii Klinicznej, Wydział Farmacji, Uniwersytet Karola, Hradec Kralove, Czechy).

Tabela 3. Wyniki testów przeciwwgrzybiczych otrzymanych styrylochinolin 1-36.

<div></div>										
Nr	R ¹	R ²	MIC / ^a IC ₈₀ / ^b IC ₅₀ [μM]							
			CA ^a	CT ^a	CK ^a	CG ^a	TB ^a	AF ^b	AC ^b	TM ^b
			24h 48h	24h 48h	24h 48h	24h 48h	24h 48h	24h 48h	24h 48h	72h 120h
1	8-Cl	2-Cl	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500
2	H	2-Cl	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500
3	H	2-OH	>125	>125	>125	>125	>125	>125	>125	>125
4	H	4-OEt	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500
5	H	4-OBu	>125	>125	>125	>125	>125	>125	>125	>125
6	H	4-Bu	>250	-	>250	-	-	-	-	-
7	8-OAc	2-F	>500	>500	15.62 62.50	15.62 62.50	62.50 500	>500	250 250	250 250
8	8-OH	2-F	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500
9	8-OH	2,3-Cl	>125	>125	>125	>125	>125	>125	>125	>125
10	8-OH	3,4-Cl	>125	>125	>125	>125	>125	>125	>125	>125
11	8-OH	2-Cl	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500
12	8-OAc	2-OAc	31.25 >125	>125	62.50 >125	62.50 >125	31.25 >125	>125 >125	62.50 125	31.25 62.50
13	8-OH	2-OAc	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	500 500
14	8-OH	2-OH	31.25 62.50	125 500	31.25 62.50	31.25 31.25	31.25 62.50	500 >500	62.50 >500	31.25 62.50
15	8-OH	3-OAc	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	7.81 7.81
16	8-OH	3-OH	>125	>125	>125	>125	>125	>125	>125	>125
17	8-OAc	2,4-OAc	>125	>125	>125	31.25 62.50	>125	>125	>125	125 125
18	8-OH	2,4-OH	125 >125	>125	62.50 125	62.50 125	62.50 125	125 125	>125	31.25 62.50
19	8-OAc	2,4,6-OAc	62.50 62.50	>125	31.25 62.50	31.25 62.50	31.25 62.50	31.25 62.50	62.50 125	62.50 62.50
20	8-OH	2,4,6-OH	500 500	250 250	250 500	250 500	125 500	>500	>500	500 >500
21	8-OAc	2,3,4-	>125	>125	>125	125	125	>125	>125	62.50

		OAc				>125	>125			62.50
22	8-OH	3,4,5-OH	500 500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	125 125
23	8-OH	3,4-OAc- 5-OCH ₃	>125	>125	>125	>125	>125	>125	>125	>125
24	8-OH- 7-COOH	3,4-OH- 5-OCH ₃	250 500	>500	500 500	125 250	125 250	500 500	250 500	125 125
25	8-OH	2-OEt	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500
26	8-OH	4-OEt	>500	>500	>500	>250	>250	>500	>500	>500
27	8-OH	3-OCH ₃	125 >500	>500	>500	125 >500	125 >500	125 >500	>500	500 >500
28	8-OH	3-CH ₃	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500
29	8-OH	2,5-OCH ₃	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500
30	8-OH-5,7-Cl	2-Cl	31.25 62.50	>125	31.25 62.50	7.81 31.25	31.25 62.50	31.25 62.50	31.25 62.50	15.62 15.62
31	8-OH-5,7-Cl	4-OH	125 >125	125 >125	125 >125	125 >125	125 >125	125 125	31.25 62.50	15.62 62.50
32	8-OH-5,7-Cl	2-OH	>125	>125	>125	>125	>125	125 125	62.50 125	62.50 62.50
33	8-OH-5,7-Cl	4-OEt	125 125	125 125	125 125	>125	125 125	>125	>125	125 125
34	8-OH-5,7-Cl	2-OEt	0.49 0.98	0.98 0.98	0.98 3.90	0.98 1.95	0.49 1.95	3.90 3.90	15.62 15.62	1.39 1.52
35	8-OAc- 5,7-Cl	4-OEt	>250	-	>250	-	-	-	-	-
36	8-OH-5-Cl	2-OEt	>250	-	>250	-	-	-	-	-
Flukonazol			0.06	0.12	3.91	0.98	0.24	>125	>125	1.95
			0.12	>125	15.62	3.91	0.48	>125	>125	3.91

^{a, b} Aktywność przeciwgrzybicza jest wyrażona jako IC₈₀ [μM] dla drożdży oraz IC₅₀ [μM] dla pleśni; CA = *Candida albicans*, CT = *Candida tropicalis*, CK = *Candida krusei*, CG = *Candida glabrata*, TB = *Trichosporon beigelii*, AF = *Aspergillus fumigatus* (Kropidlak popielaty), AC = *Absidia corymbifera*, TM = *Trichophyton mentagrophytes*; FLU = flukonazol. Wszystkie związki badano pod względem aktywności krótko- i długoterminowej, jeśli związek jest nieaktywny podano tylko jedną wartość.

Zaprojektowane styrylochinoliny wykazały interesujący rozkład aktywności, w niektórych przypadkach przewyższając aktywność flukonazolu. Związki zawierające w części chinolinowej dwa atomy chloru (oparte na strukturze chlorchinaldolu) wykazały większą aktywność przeciwgrzybiczą niż pochodne

8-hidroksy czy 8-acetoksychinoliny. Zgodnie z przewidywaniami pochodne oparte na niepodstawionej chinolinie okazały się nieaktywne. Jednocześnie korzystny dla aktywności wydaje się być podstawnik elektronodonorowy w pozycji *orto* pierścienia fenyłowego. Na szczególną uwagę zasługuje tutaj związek **34** o najniższych wartościach IC_{80/50}, który wykazuje aktywność przeciwgrzybiczą wobec wszystkich badanych szczepów. Usunięcie z jego struktury atomu chloru z pozycji 7 powoduje całkowity zanik aktywności biologicznej (patrz związek **36**), co dowodzi jak duże znaczenie dla wywołania aktywności przeciwgrzybiczej ma wbudowanie struktury chlorchinaldolu w cząsteczkę. Związek **34** w niektórych przypadkach przewyższył ponad dziesięciokrotnie aktywność flukonazolu (*Candida tropicalis*, *Candida krusei*). Szczególnie ważny wydaje się być fakt, że aktywność tego związku była zachowana na podobnym poziomie podczas przedłużonej inkubacji. Aktywność flukonazolu w przypadku kilku szczepów spada o rząd wielkości, podczas gdy dwa z badanych szczepów (*Aspergillus fumigatus*, *Absidia corymbifera*) charakteryzują się opornością na flukonazol i niektóre leki z grupy azoli [117]. Natomiast w wypadku *Candida tropicalis* inkubacja w czasie 48 godzin spowodowała tysiąckrotny spadek aktywności flukonazolu w stosunku do 24 godzin. W tej sytuacji zachowanie aktywności grzybobójczej podczas przedłużonego kontaktu jest szczególnie interesujące z punktu widzenia pojawiającej się często lekooporności. W szczególności wysoka aktywność na poziomie mikromoli wobec kropidlaka *A. fumigatus* czyni badane związki obiecującymi strukturami wiodącymi.

Niektóre otrzymane styrylochinoliny zostały przetestowane na trzech dodatkowych szczepach grzybiczych⁴, wyizolowanych z materiałów klinicznych (Tabela 4) w Pracowni Mikrobiologii Śląskiego Centrum Chorób Serca w Zabrzu.

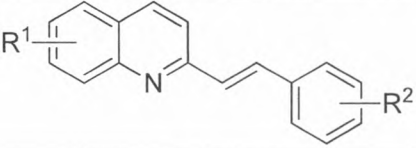
Tabela 4. Rodzaj materiału klinicznego wyizolowanych szczepów.

Nazwa gatunkowa	Rodzaj materiału
<i>Candida kefyr</i>	Aspirat oskrzelowy
<i>Candida parapsilosis</i>	Plwocina oskrzelowa pęcherzykowa
<i>Candida dubliniensis</i>	Wymaz z oskrzela

⁴ Badania zostały wykonane we współpracy z mgr inż. Przemysławem Hahn (Wydział Chemiczny Politechniki Śląskiej).

Szczepy te pochodzą z rodzaju *Candida*: *Candida kefyr*, *Candida parapsilosiss* oraz *Candida dubliniensis*. Testy biologiczne wykonano, stosując te same procedury co poprzednio (Tabela 5).

Tabela 5. Wyniki testów przeciwwgrzybiczych wybranych styrylochinolin.

			MIC/IC ₈₀ [μM]		
Nr	R ₁	R ₂	CKe	CP	CD
			24h 48h	24h 48h	24h 48h
7	8-OAc	2-F	15.63 500	31.25 62.50	15.63 15.63
12	8-OAc	2-OAc	125 125	62.50 125	15.63 15.63
13	8-OH	2-OAc	>500	>500	>500
14	8-OH	2-OH	15.63 15.63	31.25 31.25	15.63 15.63
15	8-OAc	3-OAc	>500	>500	>500
17	8-OAc	2,4-OAc	>500	>500	>500
18	8-OH	2,4-OH	62.50 62.50	125 125	62.50 62.50
19	8-OAc	2,4,6-OAc	>500	500 500	125 250
20	8-OH	2,4,6-OH	62.50 62.50	62.50 62.50	62.50 62.50
21	8-OAc	2,3,4-OAc	31.25 31.25	15.63 62.50	125 125
26	8-OH	4-OC ₂ H ₅	250 >500	>500	>500
27	8-OH	3-OCH ₃	>500	>500	>500
30	8-OH-5,7-Cl	2-Cl	125 125	250 500	31.25 62.50
32	8-OH-5,7-Cl	2-OH	250 250	31.25 62.50	15.63 15.63
33	8-OH-5,7-Cl	4-OC ₂ H ₅	3.91 15.63	15.63 31.25	0.98 0.98
34	8-OH-5,7-Cl	2-OC ₂ H ₅	3.91 7.81	7.81 15.63	1.95 1.95
35	8-OAc-5,7-Cl	4-OEt	-	>250	-
36	8-OH-5-Cl	2-OEt	-	>250	-
Flukonazol			0.24 0.24	0.24 0.24	1.95 1.95

Aktywność przeciwwgrzybicza jest wyrażona jako IC₈₀ [μM]. CKe = *Candida kefyr*, CP = *Candida parapsilosiss*, CD = *Candida dubliniensis*; FLU = flukonazol. Wszystkie

związki badano pod względem aktywności krótko- i długoterminowej, jeśli związek jest nieaktywny podano tylko jedną wartość.

Pochodne oparte na 8-hydroksy- i 8-acetoksychinolinie wykazują umiarkowany rozkład aktywności. Najlepsze rezultaty osiągnęły związki **33** oraz **34**, zawierające wbudowaną strukturę chlorchinaldolu. Pochodne te wykazują szeroki zakres aktywności, a w przypadku *Candida dubliniensis* osiągają porównywalne lub niższe wartości IC₈₀ od flukonazolu. Istotny wydaje się również podstawnik etoksyłowy w pierścieniu fenyłowym, gdyż inne związki oparte na 5,7-dichloro-8-hydroksychinolinie (**30**, **32**) nie wykazują tak wysokich właściwości hamujących, bądź są ich pozbawione. Zmiany w pierścieniu chinoliny, tj. usunięcie atomów chloru (**34/36**, **33/26**) lub zamiana grupy hydroksylowej na acetoksyłową (**33/35**) powoduje całkowity zanik właściwości przeciwrzybiczych.

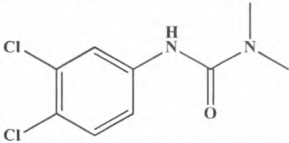
Nie zauważono prostych zależności pomiędzy obliczonymi wartościami lipofilowości clogP z aktywnościami przeciwrzybiczymi zsyntezowanych związków. Brak takiego powiązania wskazuje na to, że lipofilowość jest tutaj jedynie dodatkową składową, która częściowo wpływa na aktywność, natomiast wpływ innych czynników działa hamująco na rozwój grzybów, np. zdolność kompleksowania metali.

3.1.4. Hamowanie procesu fotosyntezy⁵

Dodatkowo otrzymane związki zbadano pod kątem zdolności hamowania procesu fotosyntetycznego transportu elektronów (ang. PET, *photosynthetic electron transport*) w chloroplastach szpinaku (*Spinacia oleracea*) (Tabela 6), używając standardowych procedur [118]. Jako wzorca użyto komercyjnie dostępnego herbicydu DCMU (Diuron), związku dezaktywującego fotosystem II. Badania tego procesu mogą pomóc w ocenie możliwości wykorzystania pochodnych chinoliny jako potencjalnych herbicydów w chemii rolniczej. Ponadto, co równie istotne, pozwolą ocenić szeroko rozumianą toksyczność badanych związków.

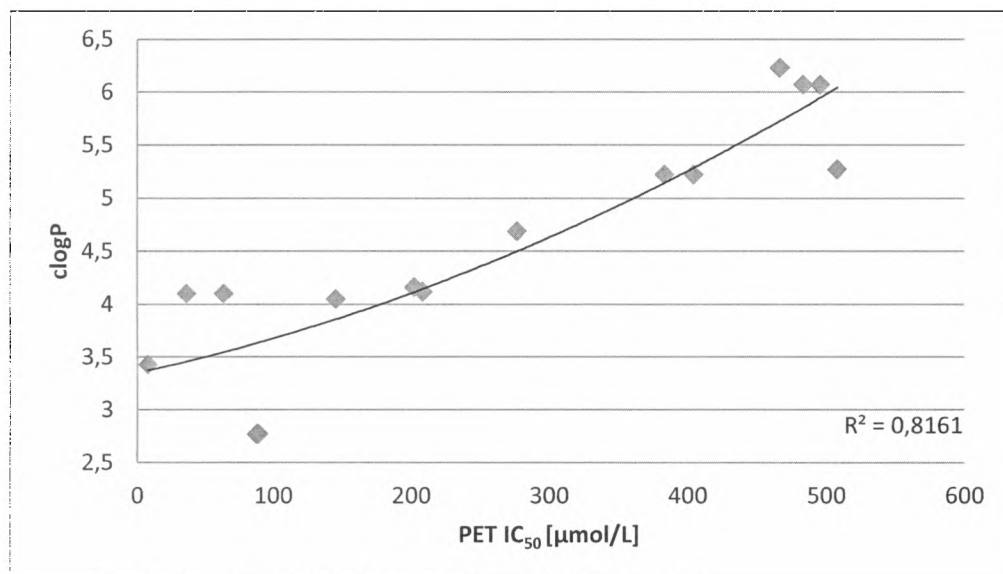
⁵ Badania przeprowadzone we współpracy z dr hab. Josefem Jampilkiem (University of Veterinary and Pharmaceutical Sciences, Brno, Czechy).

Tabela 6. Wyniki testów na hamowanie procesu fotosyntezy otrzymanych styrylochinolin.

Nr	R ¹	R ²	PET IC ₅₀ [μM]	Nr	R ¹	R ²	PET IC ₅₀ [μM]
1	8-Cl	2-Cl	114.7	16	8-OH	3-OH	63.4
3	H	2-OH	145.5	18	8-OH	2,4-OH	8.1
4	H	4-OEt	1018.4	20	8-OH	2,4,6-OH	89.0
5	H	4-OBu	467.0	22	8-OH	3,4,5-OH	87.6
8	8-OH	2-F	106.2	24	8-OH- 7-COOH	3,4-OH- 5-OCH ₃	202.6
9	8-OH	2,3-Cl	483.5	25	8-OH	2-OEt	383.7
10	8-OH	3,4-Cl	495.8	26	8-OH	4-OEt	404.8
13	8-OH	2-OAc	654.1	28	8-OH	3-CH ₃	277.1
14	8-OH	2-OH	36.5	29	8-OH	2,5-OCH ₃	508.3
15	8-OH	3-OAc	208.6	DCMU 			1.9

Testom tym poddano wszystkie zsyntezowane związki, a wyniki dla tych, które wykazały znaczącą aktywność zebrano w Tabeli 6. Natomiast resztę pochodnych opisywanych w niniejszej pracy należy uznać za nieaktywną względem PET. Podczas analizy zależności struktura - aktywność można zauważyć, że grupa związków oparta na szkielecie 8-acetoksychinoliny oraz 5,7-dichloro-8-hydroksychinoliny okazała się zupełnie nieaktywna. Kluczowe dla wywołania inhibicji wydaje się podstawienie grupami hydroksylowymi zarówno chinoliny, jak i pierścienia fenyłowego. Najciekawszy związek **18** wykazuje aktywność rzędu 8,1 μM (IC₅₀). Zauważono również pewną zależność między inhibicją procesu fotosyntezy a lipofilowością (Ryc. 25). Współczynnik korelacji modelu (R²) na poziomie 0,82 wskazuje na dobre dopasowanie obu parametrów. Najniższe wartości IC₅₀ osiągnęły związki, których parametr clogP nie przekracza 4,5. Prawdopodobnym wyjaśnieniem tej obserwacji jest specyficzna budowa chloroplastów, stawiająca transportowanym cząsteczkom pewne wymagania. Chloroplasty otoczone są podwójną błoną o różnej przepuszczalności poszczególnych warstw. Pierwsza zewnętrzna błona jest mniej ścisła i umożliwia transport większej liczby cząsteczek, druga natomiast tworzy tylakoidy. W przeciwieństwie do błon bateryjnych lub grzybiczych błona tylakoidu składa się w pewnej części z galaktolipidów. W związku z tym parametry wpływające na transport cząsteczek zdają się mieć większe znaczenie niż w przypadku badań na

komórkach grzybów. Ponadto podczas procesu fotosyntezy istotnie spada pH wewnątrz chloroplastów. W tej sytuacji obok pewnej lipofilowości cząsteczki inhibitorów powinny wykazywać rozpuszczalność w kwaśnym środowisku wodnym. Reasumując, badania wobec wyizolowanych chloroplastów mogą preferować cząsteczki o pewnej lipofilowości, niższej jednak niż w przypadku grzybów oraz posiadające właściwości słabej zasady. Rozważania te zdają się potwierdzać doniesienia literaturowe na temat zależności lipofilowości i aktywności w hamowaniu transportu elektronu w chloroplastach [119].



Ryc. 25. Wykres zależności parametru clogP od zdolności hamowania procesu fotosyntezy.

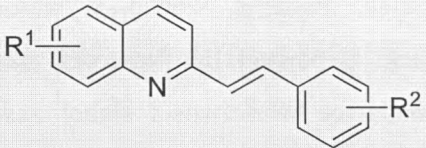
3.1.5. Właściwości przeciwbakteryjne⁶

Kolejnym etapem badań było oznaczenie aktywności przeciwbakteryjnych, przeprowadzonych na szczepach bakterii Gram-dodatnich: *Staphylococcus aureus* (Gronkowiec złocisty), metylcynooporny *S. aureus*, *S. epidermis*, *Enterococcus faecalis* (Paciorkowiec kałowy) oraz Gram-ujemnych: *Klebsiella pneumoniae* (Pałeczka zapalenia płuc), *Escherichia coli* (Pałeczka okrężnicy), *Pseudomonas aeruginosa* (Pałeczka ropy błękitnej). Testy prowadzone były według standardowych procedur [120] z wykorzystaniem ślepej próby oraz próby ze związkiem referencyjnym (bacytracyna, penicylina V, cyprofloksacyna). Zahamowanie rozwoju bakterii było mierzone po różnych czasach inkubacji tj. 24 i 48 h. Badane związki wykazują właściwości hamujące wyłącznie względem

⁶ Badania przeprowadzone we współpracy z dr hab. Josefem Jampilkem (University of Veterinary and Pharmaceutical Sciences, Brno, Czechy).

bakterii Gram-dodatnich (Tabela 7), natomiast w grupie bakterii Gram-ujemnych wszystkie otrzymane pochodne okazały się nieaktywne.

Tabela 7. Wyniki testów przeciwbakteryjnych otrzymanych styrylochinolin 1-36.

<div></div>										
Nr	R ₁	R ₂	MIC/IC ₉₀ [μM]							
			SA		MRSA		SE		EF	
			24h	48h	24h	48h	24h	48h	24h	48h
1	8-Cl	2-Cl	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500
2	H	2-Cl	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500
3	H	2-OH	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
4	H	4-OEt	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500
5	H	4-OBu	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500
6	H	4-Bu	>500	>500	>500	>500	-	-	-	-
7	8-OAc	2-F	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500
8	8-OH	2-F	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500
9	8-OH	2,3-Cl	>125	>125	>125	>125	>125	>125	>125	>125
10	8-OH	3,4-Cl	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500
11	8-OH	2-Cl	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500
12	8-OAc	2-OAc	125	250	125	250	500	500	500	500
13	8-OH	2-OAc	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500
14	8-OH	2-OH	62.50	62.50	62.50	125	62.50	125	125	125
15	8-OH	3-OAc	62.50	62.50	62.50	125	125	125	31.25	62.50
16	8-OH	3-OH	125	125	125	125	250	500	62.50	500
17	8-OAc	2,4-OAc	3.9	15.62	31.25	125	31.25	125	3.9	15.62
18	8-OH	2,4-OH	15.62	31.25	31.25	62.50	125	250	125	250
19	8-OAc	2,4,6-OAc	62.50	125	125	125	125	125	125	125
20	8-OH	2,4,6-OH	125	250	125	250	250	500	500	500
21	8-OAc	2,3,4-OAc	125	125	125	125	62.5	125	>125	>125
22	8-OH	3,4,5-OH	250	500	500	500	125	250	>500	>500
23	8-OH	3,4-OAc 5-OCH ₃	>125	>125	62.50	125	>125	>125	>125	>125
24	8-OH 7-COOH	3,4-OH 5-OCH ₃	500	500	250	500	125	250	>500	>500
25	8-OH	2-OEt	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500
26	8-OH	4-OEt	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500

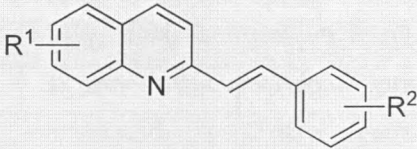
27	8-OH	3-OCH ₃	125	250	250	500	500	500	>500	>500
28	8-OH	3-CH ₃	250	>500	250	>500	250	>500	>500	>500
29	8-OH	2,5-OCH ₃	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500
30	8-OH 5,7-Cl	2-Cl	125	125	125	250	250	250	15.62	15.62
31	8-OH 5,7-Cl	4-OH	7.81	15.62	31.25	31.25	62.50	62.50	62.50	62.50
32	8-OH 5,7-Cl	2-OH	7.81	15.62	31.25	62.50	31.25	62.50	31.25	125
33	8-OH 5,7-Cl	4-OEt	125	125	125	125	125	125	>125	>125
34	8-OH 5,7-Cl	2-OEt	3.9	7.81	3.9	7.81	3.9	7.81	31.25	31.25
35	8-OAc 5,7-Cl	4-OEt	>500	>500	>500	>500	-	-	-	-
36	8-OH-5-Cl	2-OEt	>500	>500	>500	>500	-	-	-	-
BAC	-		15.62	31.25	15.62	31.62	15.62	31.62	31.62	31.62
PEN	-		0.24	0.24	125	125	31.25	125	7.81	15.62
CPX	-		0.98	0.98	500	500	250	250	0.98	0.98

Aktywność przeciwbakteryjna jest wyrażona jako IC₉₀ [μM]; SA = *Staphylococcus aureus*, MRSA = metycylino-oporny *Staphylococcus aureus*, SE = *Staphylococcus epidermidis*, EF = *Enterococcus faecalis*; BAC = bacytracyna, PEN = penicylina V, CPX = cyprofloksacyna. Wszystkie związki badano pod względem aktywności krótko- i długoterminowej.

Podobnie jak w przypadku właściwości przeciwgrzybiczych, związki oparte na niepodstawionej chinolinie okazały się nieaktywne. Pochodne zawierające podstawienie 8-hydroksy bądź 8-acetoksy w części chinolinowej wykazują umiarkowaną aktywność przeciwbakteryjną. Ponownie najciekawsze okazały się związki oparte na szkielecie 5,7-dichloro-8-hydroksychinoliny. Na uwagę zasługują struktury **31**, **32** oraz **34**, które podobnie do bacytracyny, wykazują szerokie spektrum aktywności przeciwbakteryjnej. Ponadto pochodna **34** wykazuje lepsze właściwości przeciwbakteryjne niż wyżej wymieniony antybiotyk. Nie zaobserwowano ogólnej zależności pomiędzy lipofilowością - clogP a aktywnością przeciwbakteryjną otrzymanych związków. Brak takiej zależności wskazuje, że powinowactwo badanych związków do struktur lipidowych jest tylko jednym z wielu parametrów wpływających na aktywność biologiczną.

Trzy spośród otrzymanych styrylochinolin zostały przetestowane na dodatkowych sześciu szczepach bakteryjnych z rodzaju *Mycobacterium* (prątki), tj. *M. smegmatis*, *M. kansasii*, *M. Marinum*, *M. avium*, *M. avium paratuberculosis* oraz *M. tuberculosis* (Prątek gruźlicy) (Tabela 8). Testy zostały wykonane według standardowych procedur [110] z wykorzystaniem ślepej próby oraz próby ze związkiem referencyjnym (izoniazyd, cyprofloksacyna). Zahamowanie rozwoju bakterii było mierzone po wydłużonym czasie inkubacji tj. 48 h. Badane związki wykazują szerokie spektrum właściwości przeciwpłątkowych, choć dla szczepów z rodziny *Staphylococcus* były zupełnie nieaktywne (Tabela 7). Związki te wykazały wysokie właściwości hamujące dla bakterii *M. kansasii*, *M. avium* oraz *M. avium paratuberculosis*, często lepsze niż stosowane antybiotyki. Najlepsze właściwości przeciwbakteryjne z tej grupy pochodnych wykazuje związek 35. Z powodu przetestowania niewielkiej liczby związków trudno mówić tutaj o zależnościach pomiędzy strukturą i aktywnością.

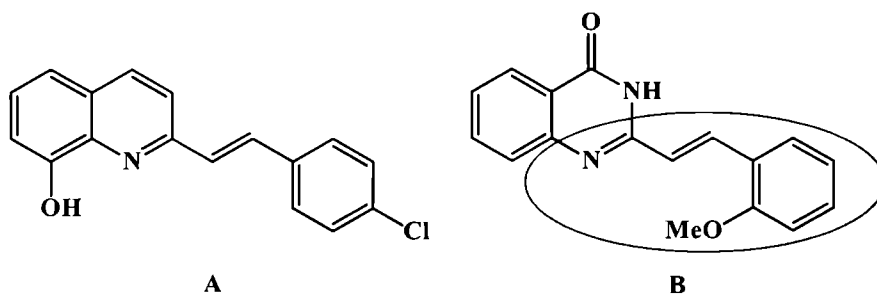
Tabela 8. Wyniki testów przeciwbakteryjnych wybranych styrylochinolin.

<div>  </div>								
Nr	R ₁	R ₂	MIC/IC ₉₀ [μM]					
			MS	MK	MM	MA	MAP	MT
			48h	48h	48h	48h	48h	48h
6	H	4-Bu	>500	7	111,4	27,8	27,8	27,8
35	8-OAc-5,7-Cl	4-OEt	154,9	4,8	38,7	19,4	19,4	19,4
36	8-OH-5-Cl	2-OEt	>500	12,3	>500	369,1	24,6	>500
INH	-		284	73	467	>500	>500	>500
CPX	-		24	4	12	24	181	1

Aktywność przeciwbakteryjna jest wyrażona jako IC₉₀ [μM]. MS = *M. smegmatis*; MK = *M. kansasii*, MM = *M. Marinum*; MA = *M. avium*, MAP = *M. avium paratuberculosis*, MT = *M. tuberculosis*; INH = izoniazyd; CPX = cyprofloksacyna. Wszystkie związki badano pod względem aktywności długoterminowej.

3.1.6. Właściwości przeciwnowotworowe oraz oznaczenia cytotoksyczności⁷

W Zakładzie Chemii Organicznej Uniwersytetu Śląskiego zaobserwowano, że niektóre pochodne chinoliny wykazują wysoką aktywność przeciwnowotworową [121], [122]. Wartość IC_{50} związku 2-[2-(4-chlorofenyl)-winylo]-chinolin-8-ol (A, Ryc. 26) w stosunku do linii SK-N-MC (ludzkie komórki nabłonka nerwowego) wynosi 0,77 μM [121]. Uzyskana aktywność antyproliferacyjna tej pochodnej jest podobna do triapiny – leku, który przeszedł drugą fazę badań klinicznych i jest szczególnie skuteczny w zwalczaniu białaczki, nowotworów płuc oraz jajników [123], [124]. Kolejnym związkiem wykazującym wysoką aktywność antyproliferacyjną, tym razem względem komórek HCT116p53^{+/+} (nowotwór okrężnicy), jest pochodna chinazonu (B, Ryc. 26). Wartość IC_{50} dla tego związku wynosi 1,5 μM [125].



Ryc. 26. Przykłady związków o działaniu antyproliferacyjnym.

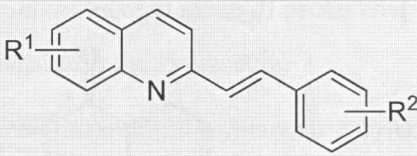
Informacje te stały się inspiracją do przetestowania otrzymanych styrylochinolin względem komórek nowotworowych. Wybrane linie komórkowe należą do nowotworów złośliwych jelita grubego, które co roku są przyczyną ponad 600 tysięcy zgonów na świecie [126]. W samej Polsce nowotwór okrężnicy stanowi drugie miejsce wśród zgonów z powodu nowotworów złośliwych [127].

Aktywność przeciwnowotworowa została zbadana na komórkach nowotworu okrężnicy linii HCT116 p53^{+/+} (tzw. „typ dziki” z normalną ekspresją genu supresorowego TP53) oraz HTC116 p53^{-/-} (nowotwór z delecją tego genu, nieposiadający aktywnego białka p53). Białko p53 reguluje wiele procesów komórkowych, m.in. procesy proliferacyjne, aktywuje mechanizmy naprawy DNA oraz wprowadza komórkę na szlak programowanej śmierci - apoptozy. Z tej

⁷ Badania wykonane we współpracy z dr Anną Mrozek-Wilczkiewicz (Zakład Fizyki Ciała Stałego, Instytut Fizyki Uniwersytetu Śląskiego) oraz mgr Ewelina Spaczyńską (Zakład Chemii Organicznej, Instytut Chemii Uniwersytetu Śląskiego).

przyczyny mutacje w genie kodującym białko p53 mają szczególne znaczenie w powstawaniu różnych rodzajów nowotworów [128], [129]. Należy tu wymienić przede wszystkim lekooporność powiązaną z mutacją tego genu supresorowego. Jednocześnie takie mutacje notuje się w ponad 50% przypadków niektórych nowotworów. Z reguły obecność mutacji w zakresie tego genu wiąże się z utrudnioną terapią i złymi rokowaniami. Dla najbardziej aktywnych pochodnych określono również toksyczność względem prawidłowych komórek ludzkich, fibroblastów (NHDF). Wszystkie oznaczenia były przeprowadzone w oparciu o standardowe procedury do wyznaczania parametru IC₅₀ [130], [131]. Wyniki testów biologicznych przedstawiono w Tabeli 9.

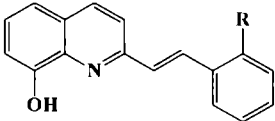
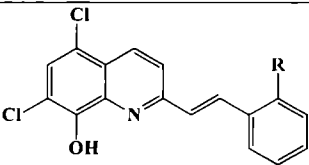
Tabela 9. Wyniki testów przeciwnowotworowych oraz cytotoksyczności otrzymanych styrylochinolin (**1-36**).

					
Nr	R ₁	R ₂	IC ₅₀ [μM]		
			HCT 116 +/+	HCT 116 -/-	NHDF
1	8-Cl	2-Cl	>25	>25	-
2	H	2-Cl	>25	>25	-
3	H	2-OH	17.45±2.20	14.05±2.24	>25
4	H	4-OEt	>25	>25	-
5	H	4-OBu	>25	>25	-
6	H	4-Bu	>25	>25	>25
7	8-OAc	2-F	12.07±3.02	5.78±0.78	>25
8	8-OH	2-F	15.43±2.46	8.38±1.12	>25
9	8-OH	2,3-Cl	5.13±1.41	2.99±0.61	>25
10	8-OH	3,4-Cl	9.41±2.17	3.34±0.58	>25
11	8-OH	2-Cl	9.84±1.79	7.97±3.24	20.17±6.52
12	8-OAc	2-OAc	8.08±0.56	14.71±1.74	6.92±1.72
13	8-OH	2-OAc	7.32±1.01	13.53±0.81	>25
14	8-OH	2-OH	16.07±0.88	15.25±1.31	-
15	8-OH	3-OAc	7.88±1.98	10.73±3.76	>25
16	8-OH	3-OH	16,31±0,76	10.62±1.23	-
17	8-OAc	2,4-OAc	>25	>25	-
18	8-OH	2,4-OH	>25	>25	-
19	8-OAc	2,4,6-OAc	>25	>25	-
20	8-OH	2,4,6-OH	>25	>25	-

21	8-OAc	2,3,4-OAc	17.88±1.67	11.36±1.02	-
23	8-OH	3,4-OAc 5-OCH ₃	>25	>25	-
25	8-OH	2-OEt	15.81±3.32	12.80±3.53	-
26	8-OH	4-OEt	>25	16.11±4.84	-
27	8-OH	3-OCH ₃	24.60±4.36	18.42±1.36	>25
29	8-OH	2,5-OCH ₃	>25	>25	-
30	8-OH-5,7-Cl	2-Cl	1.88±0.85	2.86±1.00	12.57±2.88
32	8-OH-5,7-Cl	2-OH	10,48±2,14	15,30±1,84	49,43±8,72
33	8-OH-5,7-Cl	4-OEt	2,23±0.81	3.53±0.83	>25
34	8-OH-5,7-Cl	2-OEt	5.93±0.97	3.25±1.81	>25
35	8-OAc-5,7-Cl	4-OEt	9,39±0,88	10,55±0,64	9,903±1,96
36	8-OH-5-Cl	2-OEt	11,35±0,64	4,39±1,27	42.22±5.06
Doksorubicyna			5.95±0.5	1.65±0.21	3.38±1.29

Analizując zależności pomiędzy strukturą związku i jego aktywnością przeciwnowotworową można zauważyć, pewne istotne schematy podstawników, zarówno pierścienia chinolinowego, jak i fenyłowego. Mianowicie okazuje się, że podstawienie pierścienia fenyłowego w pozycji 2 wpływa na aktywność poszczególnych pochodnych wg następującego szeregu $\text{OH} \leq \text{OEt} < \text{F} < \text{Cl}$ (Tabela 10). Zatem związki zawierające atomy halogenowe w pierścieniu fenyłowym wykazują największą aktywność.

Tabela 10. Szereg aktywności przeciwnowotworowej styrylochinolin ze względu na podstawienie pierścienia fenyłowego.

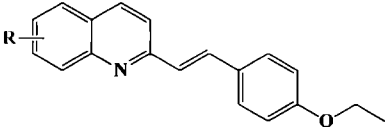
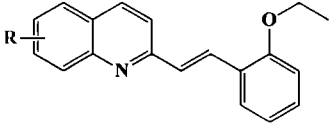
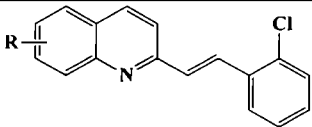
	$2\text{-OH} \leq 2\text{-OEt} < 2\text{-F} < 2\text{-Cl} < 2,3\text{-Cl}$
	$2\text{-OH} < 2\text{-OEt} < - < 2\text{-Cl} < -$

Należy zwrócić uwagę, iż wszystkie te grupy: hydroksylowa, alkoksylowa oraz halogenowe, ze względu na wolne pary elektronowe, dostarczają elektronów do pierścienia aromatycznego w wyniku rezonansu. Grupy hydroksylowe oraz alkoksylowe posiadają bardzo silny efekt rezonansowy, natomiast dla grup halogenowych efekt ten słabnie [132]. Nasuwa się wniosek, że im słabszy efekt rezonansowy dostarczający elektrony do pierścienia, tym wyższa aktywność

przeciwnowotworowa. Pozostaje otwartym pytanie czy analogiczne związki z podstawnikami wyciągającymi elektrony, np. -NO₂, -CN itp. wykazałyby lepsze właściwości hamujące dla komórek nowotworowych?

Pewna zależność istnieje również w podstawieniu części chinolinowej. Porównano pochodne o takim samym podstawieniu pierścienia fenyłowego, różniące się tylko częścią chinolinową. Okazuje się, że aktywność związków zmienia się wraz z podstawieniem pierścienia chinolinowego odpowiednio wg szeregu 8-H<8-OH<5,7-Cl-8-OH (Tabela 11).

Tabela 11. Szereg aktywności przeciwnowotworowej styrylochinolin ze względu na podstawienie pierścienia chinolinowego.

	8-H	<	8-OH	<	5,7-Cl 8-OAc	<	5,7-Cl 8-OH
	-	<	8-OH	<	5-Cl 8-OH	<	5,7-Cl 8-OH
	8-H/Cl	<	8-OH	<	-	<	5,7-Cl 8-OH

Najwyższą aktywność przeciwnowotworową wykazują związki zawierające wbudowany w strukturę cząsteczki 5,7-dichloro-8-hydroksychinoline. Nawet tak drobne modyfikacje jak zastąpienie grupy hydroksylowej grupą acylową (związki 33/35), czy usunięcie atomu chloru z pozycji 7 (34/36) wpływa na zmniejszenie aktywności biologicznej. Najwyższą aktywność przeciwnowotworową spośród wszystkich otrzymanych styrylochinolin wykazuje związek 30, którego struktura oparta jest na chlorchinaldolu, a pierścień fenyłowy podstawiony jest atomem chloru w pozycji 2. Analizując wyżej opisane wyniki należy spodziewać się, że pochodna oparta na chlorchinaldolu z podstawieniem 2,3-Cl w pierścieniu fenyłowym wykazałaby jeszcze większą aktywność od związku 30.

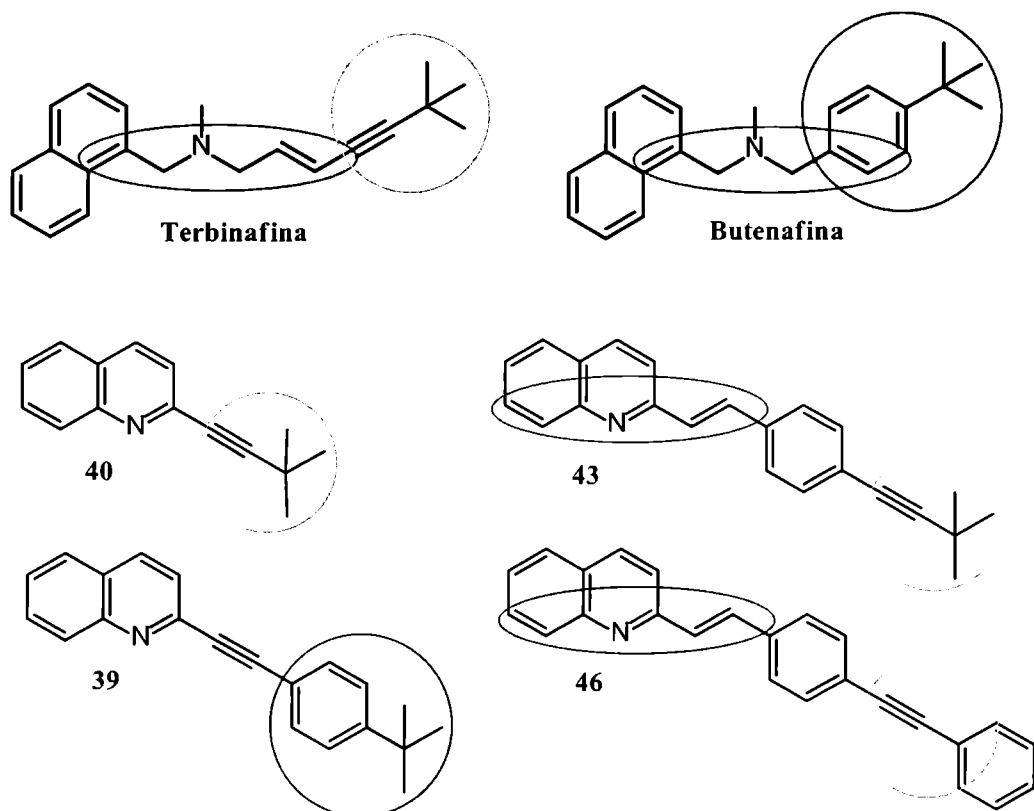
Interesujące jest również działanie otrzymanych związków na komórki o różnej ekspresji genu TP53. W przypadku związków opartych na 8-hydroksychinolinie komórki linii HCT116^{-/-} zazwyczaj osiągają wyższą aktywność niż linii HCT116^{+/+}, natomiast w przypadku 5,7-dichloro-8-hydroksychinoliny jest odwrotnie (przykłady 11/30; 14/32; 26/33). Warto również zwrócić uwagę na fakt, że badane związki nie

wykazują toksyczności względem prawidłowych komórek ludzkich, co świadczy o ich wysokiej selektywności działania. Informacja ta jest szczególnie istotna w odniesieniu do wcześniej opisanych badań, dotyczących aktywności przeciwgrzybiczej oraz przeciwbakteryjnej. Wyjątkiem jedynie są tutaj związki **12** oraz **35** dla których toksyczność względem fibroblastów jest porównywalna lub wyższa niż względem komórek neoplastycznych. Podobnie jak w rozdziałach 3.1.3 i 3.1.5 nie zauważono zależności między aktywnością biologiczną a lipofilowością.

3.2. Bliskie analogi terbinafiny i butenafiny.

3.2.1. Wstęp oraz projektowanie nowych analogów.

Dla weryfikacji głównej tezy podobieństwa styrylochinolin do alliloamin zaprojektowano i otrzymano bliskie analogi terbinafiny oraz butenafiny, opartych na podstrukturze chinoliny (Ryc. 27).



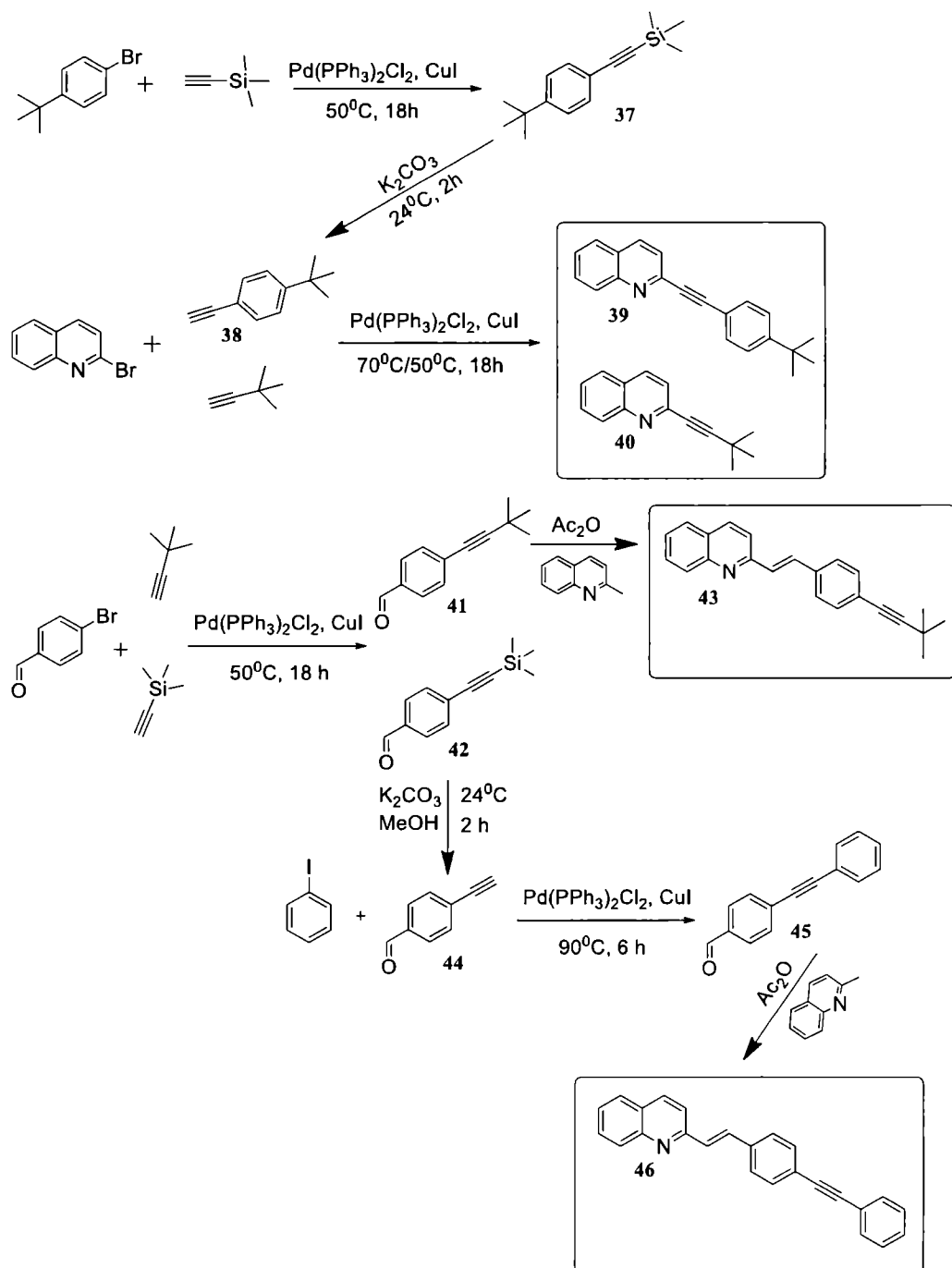
Ryc. 27. Struktury zaprojektowanych analogów terbinafiny i butenafiny.

Alliloaminy poprzez swój unikalny mechanizm działania stanowią kluczową grupę leków w leczeniu grzybic. Ze względu na wysoką lipofilowość, tego typu związki gromadzą się w paznokciach, skórze oraz tkankach tłuszczowych [133]. Z drugiej strony tak lipofilowe pochodne mogą być hepatotoksyczne, jak np. butenafina, naftifina czy amorolifina [109]. Jednakże terbinafina stanowi w tej grupie wyjątek, gdyż posiada szeroki zakres aktywności przeciwgrzybiczej i jednocześnie stosunkowo niewielką toksyczność. Lek ten jest interesującą alternatywą zarówno w preparatach do podawania doustnego, jak i miejscowego [106], jest szczególnie skuteczny do leczenia dermatomykozy [134]. Nie podlega wątpliwości, iż terbinafina oraz inne alliloaminy są interesującymi strukturami, które mogą być wykorzystywane do opracowywania nowych środków przeciwgrzybiczych. W świetle dotychczasowych rozważań nad układami

chinolinowymi można zauważyć, że potrójne wiązanie oraz łańcuch alifatyczny powinny zwiększyć lipofilowość syntetyzowanych związków. Właściwości te mogą być kluczowym parametrem jeśli chodzi o przenikanie przez błonę komórkową oraz biodystrybucję w komórce.

3.2.2. Otrzymywanie analogów terbinafiny oraz butenafiny.

Otrzymywanie zaprojektowanych pochodnych stanowi interesujące zagadnienie wymagające kilku etapowej syntezy (Schemat 3). Analogi **39** i **40** oraz aldehydy potrzebne do uzyskania pochodnych **43** i **46** otrzymano stosując reakcje Sonogashiry, czyli sprzęganie terminalnych alkinów z halogenkami. Do sprzęgania Sonogashiry zwykle potrzebne są dwa katalizatory: kompleks palladu oraz sól miedzi(I). Dodatkowo reakcja wymaga środowiska zasadowego, które równocześnie pełni rolę czynnika deprotonującego, neutralizując wydzielający się halogenowodór. Najczęściej w tym celu stosuje się aminy, np. trietyloaminę (TEA), dimetyloaminę czy piperydynę. Dodatkowo jako rozpuszczalnik może być również zastosowany DMF, THF czy DMSO, wówczas odczyn zasadowy zapewnia węglan potasu [135]. Ważnym elementem jest prowadzenie reakcji w warunkach beztlenowych, ponieważ kompleks palladu(0) jest niestabilny wobec tlenu zawartego w powietrzu. Ponadto warunki tlenowe sprzyjają zachodzeniu konkurencyjnej reakcji Glasera, czyli homo-sprzęganiu grup acetylenowych [136], [137]. W niniejszej pracy w reakcjach sprzęgania Sonogashiry jako katalizator zastosowano kompleks fosfonowo-palladowy: $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ oraz jodek miedzi(I). Środowiskiem reakcji była mieszanina trietyloaminy i DMF w stosunku 3:1. Reakcje prowadzono w atmosferze gazu obojętnego przez 18 godzin w temperaturze od 50°C do 90°C, w zależności od temperatury wrzenia alkinu terminalnego. Mieszaninę poreakcyjną traktowano roztworem kwasu solnego, w celu strącenia trietyloaminy. Styrylochinoliny **43** oraz **46** zostały otrzymane na drodze kondensacji otrzymanych aldehydów w reakcji Sonogashiry z chinaldyną, metodą opisaną w punkcie 3.1.2. Surowe produkty oczyszczano przez krystalizację lub chromatografię kolumnową. Wszystkie otrzymane związki zostały scharakteryzowane za pomocą spektroskopii NMR oraz ESI-MS.

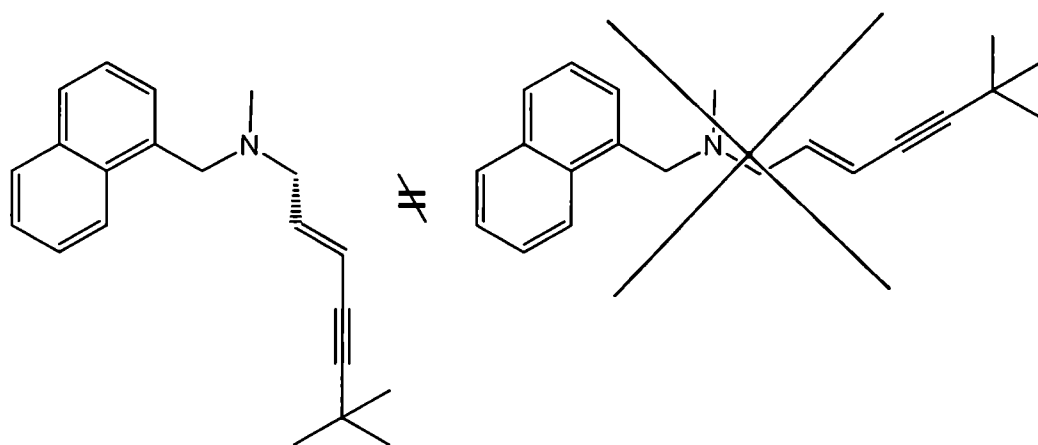


Schemat 3. Synteza bliskich analogów terbinafiny i butenafiny.

3.2.3. Właściwości biologiczne.

Syntezerowane związki zostały poddane testom biologicznym. Badania wykazały, wbrew oczekiwaniom, że związki te w zakresie użytecznych stężeń są całkowicie pozbawione aktywności przeciwgrzybiczej. Fakt ten można wyjaśnić w oparciu o niedawno opublikowaną pracę Nowosielskiego i współautorów [138], w której autorzy podjęli próbę określenia prawdopodobnego wiązania się terbinafiny z celem

molekularnym. Dotychczas wiadomo było, iż głównym celem molekularnym terbinafiny i innych alliloamin jest epoksydaza skwalenowa (rozdz. 3.1.1), enzym błony komórkowej grzyba, który bierze udział w syntezie ergosterolu. Niedobór ergosterolu oraz nagromadzenie się skwalenu, powoduje śmierć komórki grzyba. W cytowanej pracy, autorzy zastosowali metody modelowania molekularnego oraz dokowania. Pomimo, iż struktura krystalograficzna epoksydazy skwalenowej nie jest znana, naukowcy zaprojektowali pełną strukturę 3D enzymu, opartą na modelu drożdży piekarskich (*Saccharomyces cerevisiae*), jak również danych dotyczących badań lekooporności oraz struktur hydroksylaz. Stwierdzili, iż w takim modelu cząsteczka terbinafiny przyjmuje konformację, w której łańcuch alkilowy ułożony jest prostopadłe do pierścienia naftalenowego (Ryc. 28). Taka konformacja nie jest możliwa w przypadku otrzymanych płaskich analogów terbinafiny oraz wszystkich styrylochinolin. W konsekwencji otrzymane wcześniej związki, pomimo pozornego podobieństwa strukturalnego do alliloamin nie są inhibitorami epoksydazy skwalenowej. Zatem ich właściwości przeciwgrzybicze muszą być wynikiem działania innego mechanizmu.



Ryc. 28. Sugerowana konformacja terbinafiny.

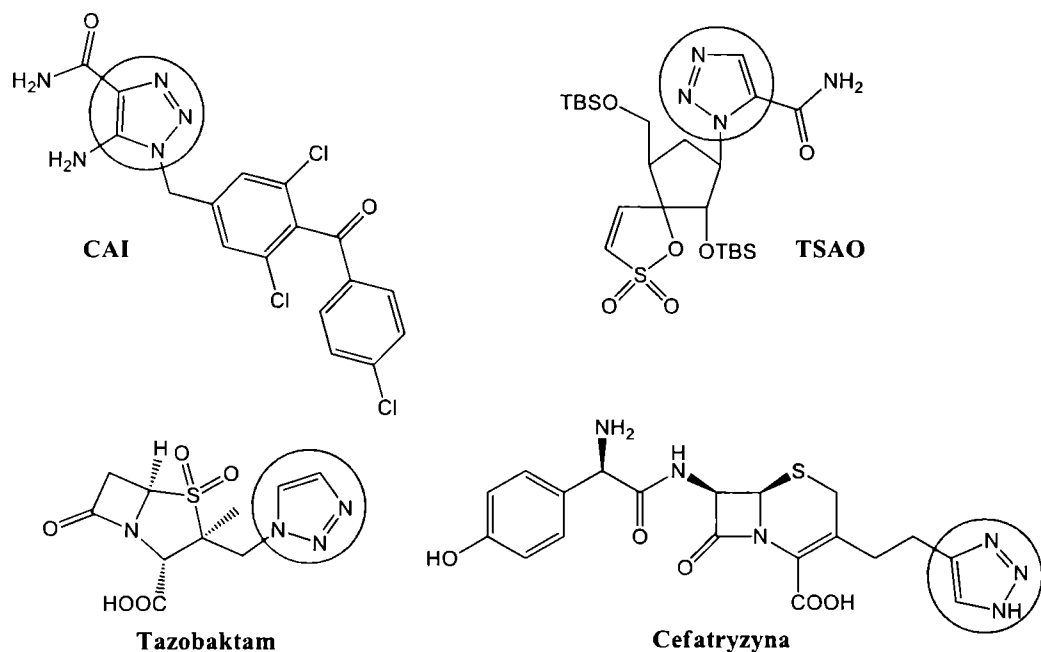
Otrzymane związki zostały również przebadane jak wcześniej wobec szczepów bakteryjnych, nowotworu jelita grubego oraz hamowania procesu fotosyntezy. Nie wykazały jednak znaczącej aktywności w żadnym z tych testów. Wyjątek stanowią pochodne styrylochinoliny **43** i **46**, które posiadają pewne właściwości hamujące proces fotosyntezy, odpowiednio o wartościach IC_{50} równych 184 i 456 μM . Wszystkie otrzymane analogi terbinafiny nie wykazują w badanych stężeniach toksyczności względem neoplastycznych oraz prawidłowych komórek ludzkich.

3.3. Pochodne 1,2,3-triazoli

3.3.1. Wstęp oraz projektowanie 1,2,3-triazoli

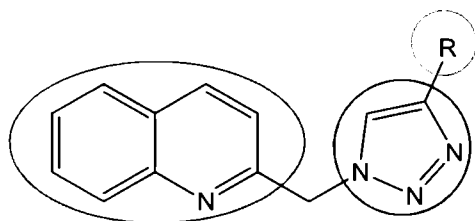
Jak wspomniano w rozdziale 3.1.1., obecnie uważa się, że najskuteczniejszymi lekami przeciwgrzybiczymi są pochodne azoli. Przykładem jest flukonazol, rutynowo stosowany w leczeniu grzybic. Ponadto, preparaty 1,2,4-triazolowe uważane są za najbezpieczniejsze spośród azoli, gdyż wykazują najmniej działań niepożądanych. Z powodu coraz częstszego stosowania triazoli w lecznictwie, pojawiają się lekooporne mikroorganizmy [139], [140]. Aktualnie oporność mikroorganizmów na czynniki antybiotykowe jest już poważnym problemem klinicznym. Infekcje powodowane przez oporne szczepy grzybów czy bakterii, które nie reagują na leczenie, skutkują przedłużającymi się chorobami i większym ryzykiem śmierci [141] (rozdział 2.1). Dlatego istotne jest, aby szukać zupełnie nowych klas związków chemicznych o nowym mechanizmie działania [142].

Ciekawą alternatywą dla 1,2,4-triazoli wydają się być ich bioizostery, mianowicie 1,2,3-triazole. Ugrupowanie to jest bardzo stabilne zarówno metabolicznie, jak i pod względem degradacji chemicznej. Ponadto jest najczęściej obojętne na czynniki utleniające i redukujące, nawet w wysokich temperaturach [143]. 1,2,3-triazole są zdolne do tworzenia wiązań wodorowych, co może ułatwić łączenie się z biomolekułami oraz wpływać korzystnie na wzrost rozpuszczalności. Cechy te są odpowiedzialne za zwiększenie aktywności biologicznej [144]. Ugrupowanie to staje się coraz bardziej użyteczne w tworzeniu bioaktywnych i funkcjonalnych cząsteczek. Znalazło zastosowanie zarówno jako „linker”, który może połączyć dwa farmakofory dając innowacyjne, dwufunkcyjne związki [142], jak i budulec (building block) dla bardziej złożonych związków chemicznych. Pomimo, iż 1,2,3-triazole posiadają szerokie spektrum aktywności biologicznej, to środków dostępnych w lecznictwie jest stosunkowo niewiele (Ryc. 29) [145]. Najprawdopodobniej przyczyną takiego stanu rzeczy jest niewielka dostępność syntetyczna takich związków, która do niedawna ograniczała wykorzystanie tych fragmentów w projektowaniu leków.



Ryc. 29. Przykładowe leki zawierające strukturę 1,2,3-triazolu; CAI - lek przeciwnowotworowy, TSAO - inhibitor HIV, tazobaktam i cefatrizyna - antybiotyki.

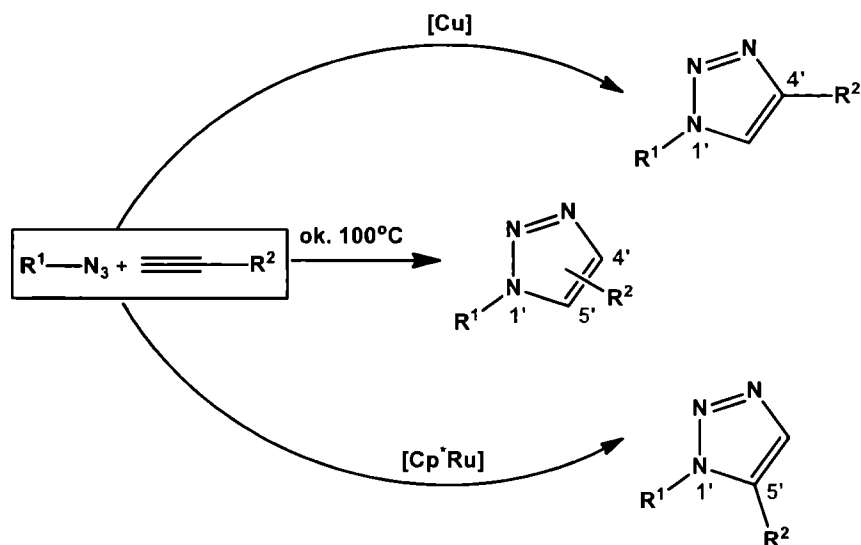
Poszukiwanie nowych związków biologicznie aktywnych wśród 1,2,3-triazoli wciąż jest kontynuowane [145]. W niniejszej pracy zdecydowano połączyć dwie aktywne molekuly: chinolinę oraz 1,2,3-triazol z różnymi podstawnikami w pozycji 4 (Ryc. 30). Literatura donosi, iż analogiczne związki posiadają właściwości przeciwbakteryjne oraz przeciwgrzybicze [144], [146], [147].



Ryc. 30. Ogólny wzór zaprojektowanych 1,2,3-triazoli.

3.3.2. Otrzymywanie oraz analiza strukturalna 1,2,3-triazoli.

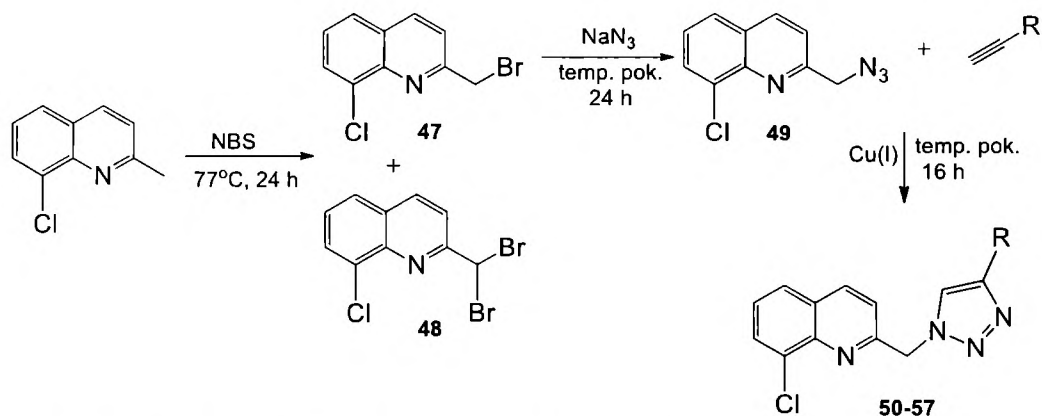
Do otrzymania zaprojektowanych 1,2,3-triazoli stosowano reakcje między organicznym azydkiem i terminalnymi alkinami. Reakcja ta jest znana od ponad 100 lat, a jako pierwszy rozwinął ją najszerzej Prof. Rolf Huisgen na początku lat sześćdziesiątych XX wieku. Reakcja Huisgena to reakcja cykloaddycji typu [3+2], prowadząc ją w podwyższonej temperaturze (ok. 100°C) przez ok. 18 godzin otrzymujemy mieszaninę 1,4- oraz 1,5-dwupodstawionych 1,2,3-triazoli [148] (Schemat 4).



Schemat 4. Otrzymywanie 1,2,3-triazoli.

W 2002 roku grupa Sharpless'a [149] oraz Meldal'a [150] niezależnie od siebie odkryła, że reakcja ta katalizowana miedzią(I) prowadzi do otrzymania wyłącznie triazoli o podstawieniu 1,4. Ponadto w obecności katalizatora miedziowego czas reakcji skraca się do kilku minut bez potrzeby ogrzewania mieszaniny. W 2005 roku odkryto, iż analogiczna reakcja może być również katalizowana ruthenem(I) w kompleksach $[Cp^*Ru]$ (Cp – cyklopentadien), dając triazol o podstawieniu 1,5 [151] (Schemat 4). Reakcje tego typu zostały określone mianem „click chemistry” [152]. Możliwość selektywnej katalizy oraz otrzymanie regioizomerów, wykorzystując odpowiednio związki $Cu(I)$ oraz $Ru(I)$, stanowi niepowtarzalną okazję do rozwoju badań nad związkiem struktura-aktywność oraz wpływem różnych podstawników na właściwości biologiczne.

Opracowano kilkuetapową metodę syntezy nowych 1,2,3-triazoli o podstawieniu 1,4, opartych na szkielecie 8-chlorochinoliny (Schemat 5). Pierwszą reakcją zaplanowanej ścieżki syntetycznej było bromowanie bocznego łańcucha 8-chlorochinaldiny za pomocą NBS (*N*-Bromosukcynoimid) oraz AIBN (azobis(izobutyronitryl)) jako inicjatora, w środowisku CCl_4 . Reakcja nie jest selektywna, dlatego powstaje zarówno pochodna monobromochinoliny (47), jak i dibromochinoliny (48). Po oczyszczeniu chromatograficznym 2-(bromometylo)-8-chlorochinoliny (47), kolejnym etapem syntezy było przekształcenie bromku w azydek. Reakcję prowadzono z azydkiem sodu w obecności eteru koronowego 18-korona-6, w acetonitrylu.

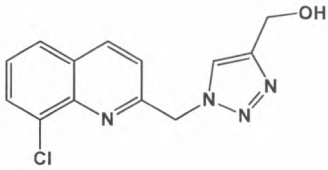
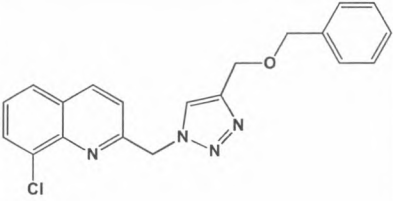
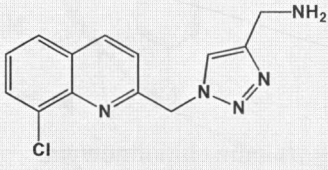
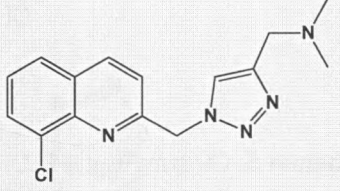
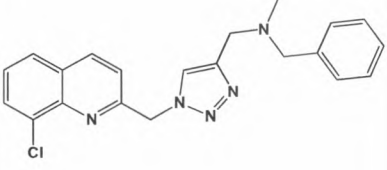
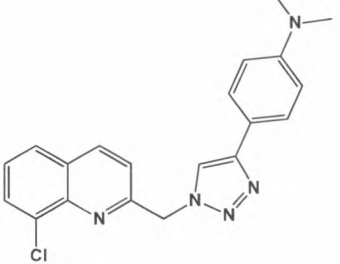


Schemat 5. Otrzymywanie 1,2,3-triazoli opartych na pierścieniu chinolinowym.

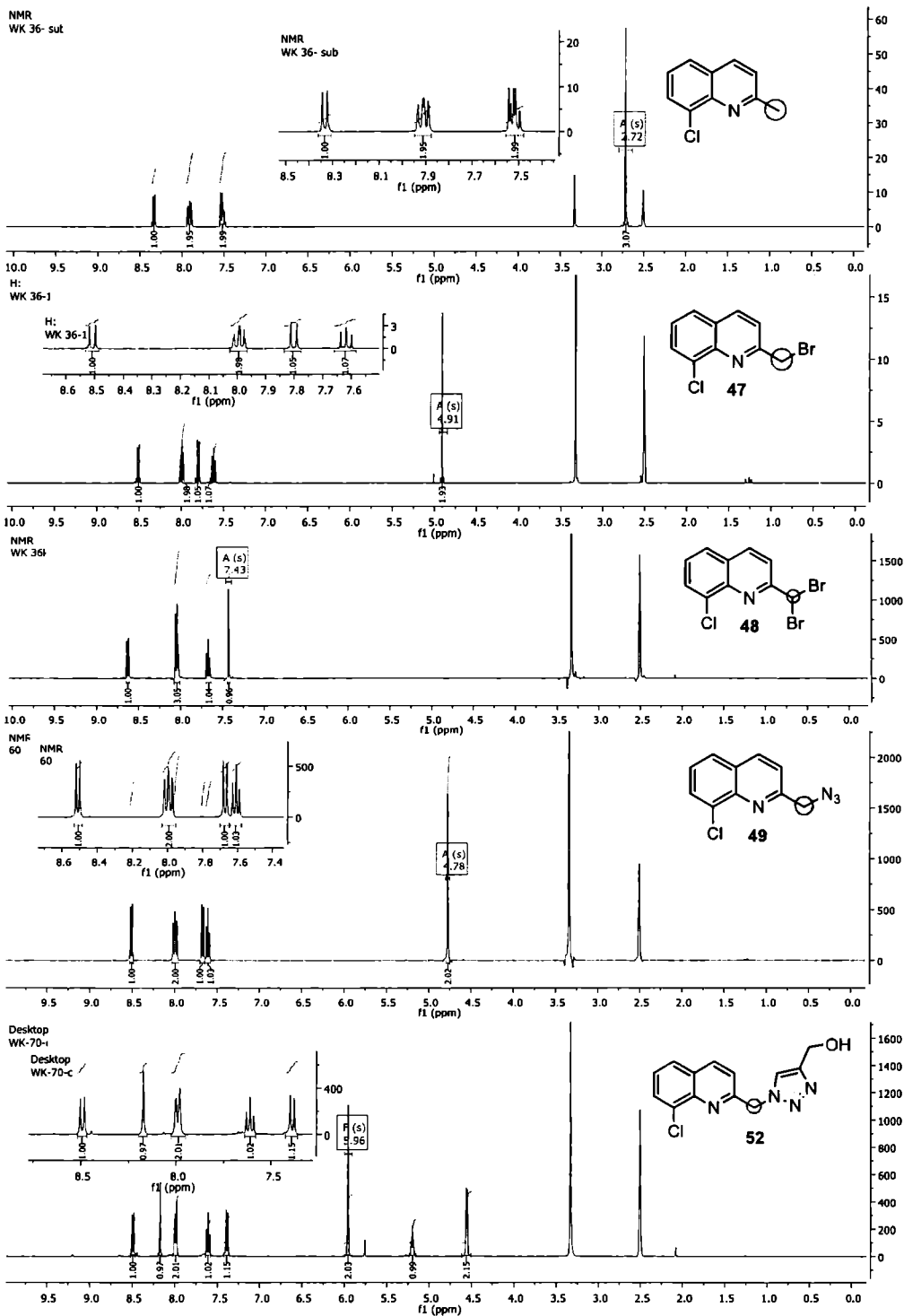
Tak funkcjonalizowaną pochodną 8-chlorochinoliny (**49**) użyto w reakcji 1,3-dipolarnej cykloaddycji otrzymując 1,4-dwupodstawione 1,2,3-triazole (**50-57**). Jako katalizator stosowano siarczan miedzi(II), chlorek miedzi(II) oraz octan miedzi(II), lecz najlepsze wyniki otrzymano używając octanu miedzi(II). Czynnikiem redukującym miedź był askorbinian sodu. Reakcja zachodzi w temperaturze pokojowej, natomiast najlepszym środowiskiem reakcji okazał się *tert*-butanol. Produkty reakcji oczyszczano przez krystalizację lub na kolumnie chromatograficznej. Wszystkie otrzymane związki zostały zestawione w Tabeli 12.

Tabela 12. Struktury otrzymanych związków **47-57** oraz ich lipofilowość (clogP) obliczona w programie ChemBioOffice 12.

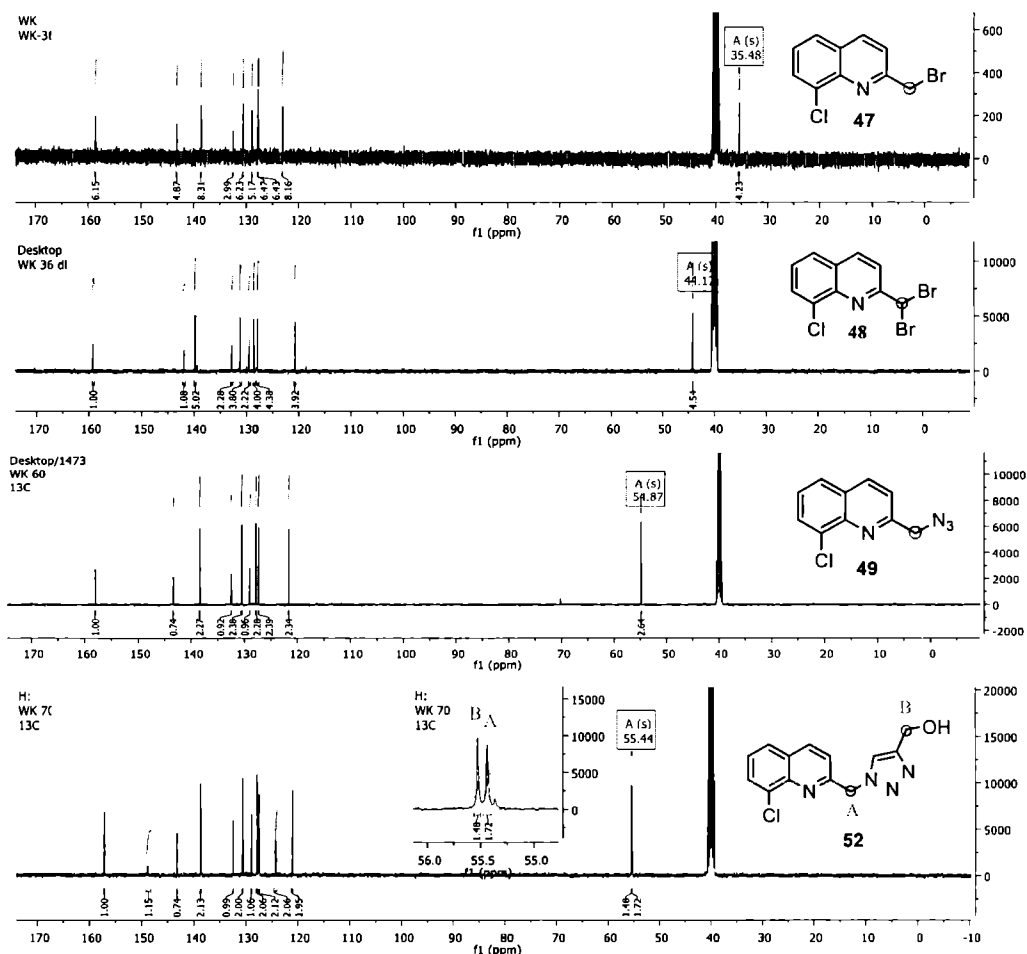
Nr	Struktura	clog P	Nr	Struktura	clog P
47		3.59	48		4.32
49		3.93			
50		4.48	51		3.50

52		0.86	53		3.06
54		0.85	55		1.73
56		4.22	57		3.50

Struktury chemiczne otrzymanych związków zostały potwierdzone widmami NMR oraz ESI-MS. Ponieważ wszystkie związki zawierają mostek metylenowy, interpretacja widm ^1H NMR oraz ^{13}C NMR jest ułatwiona. Na Rycinie 31 przedstawiono widma protonowe różnie sfunkcjonalizowanych pochodnych 8-chlorochinoliny. Zaznaczono charakterystyczne przesunięcia dla mostków metylenowych w danych strukturach. Ten sam zabieg powtórzono dla widm węglowych, przedstawionych poniżej na Rycinie 32. Analogiczne przesunięcia sygnałów protonowych (5,96 ppm) czy węglowych (55,44 ppm) przykładowego triazolu (**52**), pochodzących od mostka metylenowego można zauważyć we wszystkich widmach otrzymanych 1,2,3-triazoli (**50-57**).



Ryc. 31. Widma ¹H NMR otrzymanych pochodnych 8-chlorochinoliny.



Ryc. 32. Widma ^{13}C NMR otrzymanych pochodnych 8-chlorochinoliny.

3.3.3. Właściwości biologiczne.

Otrzymane pochodne zostały poddane testom biologicznym. Właściwości przeciwgrzybicze związków zostały określone przez wyznaczenie parametrów MIC, jak w podrozdziale 3.1.3. Do testów wykorzystano ponownie szczepy z rodzaju *Candida* (*C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*) oraz *Trichosporon beigelii*, *Aspergillus fumigatus* (Kropidlak popielaty), *Absidia corymbifera* i *Trichophyton mentagrophytes*. Testy prowadzone były z wykorzystaniem ślepej próby oraz próby ze związkiem referencyjnym - flukonazolem. Zahamowanie rozwoju grzybów było mierzone tylko po wydłużonym czasie inkubacji tj. 48 h lub 120 h (Tabela 13).

Tabela 13. Właściwości przeciwgrzybicze związków 47-57.

Nr	MIC / ^a IC ₈₀ / ^b IC ₅₀ [μM]								
	CA ^a	CT ^a	CK ^a	CG ^a	CP ^a	TB ^a	AF ^b	AC ^b	TM ^b
	48h	48h	48h	48h	48h	48h	48h	48h	120h
47	62,8	-	62,8	-	>125	-	-	-	-
48	>250	-	>250	-	>250	-	-	-	-
49	73,4	-	73,4	-	73,4	-	-	-	-
50	>500	>500	>500	>500	-	500	>500	250	62.5
51	>500	>500	>500	>500	-	>500	>500	>500	250
52	>500	>500	>500	>500	-	>500	>500	>500	>500
53	>250	-	>250	-	>250	-	-	-	-
54	>250	-	>250	-	>250	-	-	-	-
55	>250	-	>250	-	>250	-	-	-	-
56	>250	-	>250	-	>250	-	-	-	-
57	>250	-	>250	-	>250	-	-	-	-
FLU	0.12	>125	15.62	3.91	0,24	0.48	>125	>125	3.91

^{a, b} Aktywność przeciwgrzybicza jest wyrażona jako IC₈₀ [μM] dla drożdży oraz IC₅₀ [μM] dla pleśni; CA = *Candida albicans*, CT = *Candida tropicalis*, CK = *Candida krusei*, CG = *Candida glabrata*, CP = *Candida parapsilosis*, TB = *Trichosporon beigelii*, AF = *Aspergillus fumigatus*, AC = *Absidia corymbifera*, TM = *Trichophyton mentagrophytes*; FLU = flukonazol. Wszystkie związki badano pod względem aktywności długoterminowej.

Przetestowane związki okazały się praktycznie nieaktywne w zakresie badanych stężeń. Zaledwie trzy pochodne (**47**, **49**, **50**) wykazują umiarkowane właściwości przeciwgrzybicze względem pojedynczych szczepów. Ponadto otrzymane związki nie wykazują istotnych właściwości hamujących procesu fotosyntezy (PET), wyjątek stanowi pochodna **52**, której IC₅₀ wynosi 564 μM. Zsyntezowane pochodne zostały również poddane testom aktywności wobec różnych szczepów bakteryjnych: *S. aureus* (Gronkowiec złocisty), metyllicynooporny *S. aureus*, *S. epidermis*, *E. faecalis* (Paciorkowiec kałowy), *M. smegmatis*, *M. kansasii*, *M. Marinum*, *M. avium*, *M. avium paratuberculosis* oraz *M. tuberculosis* (Prątek gruźlicy) (Tabela 14). Podobnie jak w podrozdziale 3.1.5 testy prowadzone były z wykorzystaniem ślepej próby oraz próby ze związkiem referencyjnym

(cyprofloksacyna, izoniazyd). Zahamowanie rozwoju bakterii było mierzone po wydłużonym czasie inkubacji tj. 48 h.

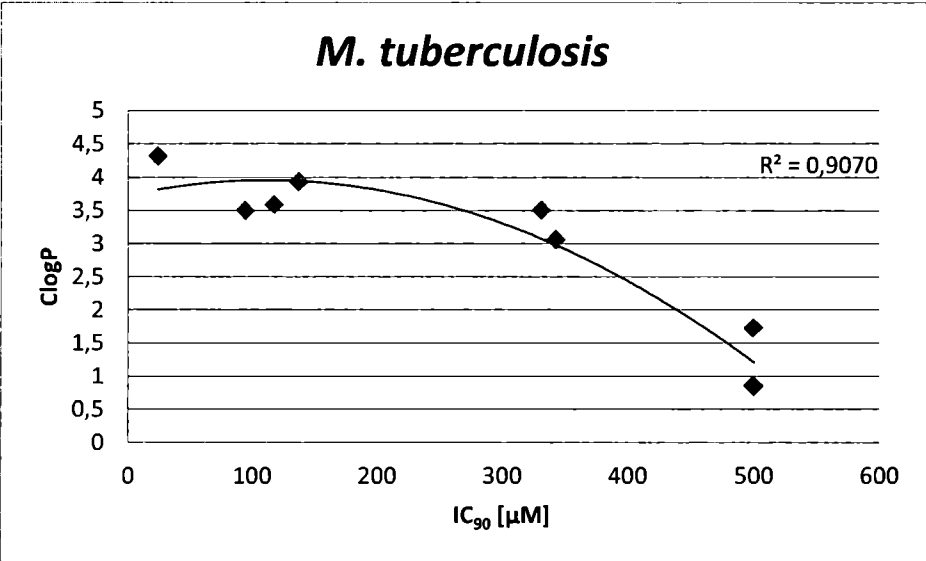
Tabela 14. Właściwości przeciwbakteryjne związków 47-57.

Nr	MIC/IC ₉₀ [μM]									
	SA	MRSA	SE	EF	MS	MK	MM	MA	MAP	MT
	48h	48h	48h	48h	48h	48h	48h	48h	48h	48h
47	-	-	-	-	251,1	62,8	62,8	117,7	31,4	117,7
48	-	-	-	-	>500	6,0	192,2	24,0	24,0	24,0
49	-	-	-	-	>500	293,6	293,6	137,6	36,7	137,6
50	>500	>500	>500	>500	-	-	-	-	>500	415,6
51	500	>500	500	>500	-	-	-	-	189,3	94,7
52	>500	>500	>500	>500	-	-	-	-	>500	>500
53	-	-	-	-	>500	351,6	>500	>500	164,8	343,3
54	-	-	-	-	>500	>500	>500	>500	>500	>500
55	-	-	-	-	>500	425,0	>500	49,8	49,8	>500
56	-	-	-	-	>500	352,5	>500	>500	>500	>500
57	-	-	-	-	>500	339,4	>500	79,6	79,6	331,5
CPX	0.98	500	250	0.98	24	4	12	24	181	1
INH	-	-	-	-	284	73	467	>500	>500	>500

Aktywność przeciwbakteryjna jest wyrażona jako IC₉₀ [μM]; SA = *Staphylococcus aureus*, MRSA = methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, SE = *Staphylococcus epidermidis*, EF = *Enterococcus faecalis*, MS = *M. smegmatis*; MK = *M. kansasii*, MM = *M. Marinum*; MA = *M. avium*, MAP = *M. avium paratuberculosis*, MT = *M. tuberculosis*; CPX = cyprofloksacyna, INH = izoniazyd. Wszystkie związki badano pod względem aktywności długoterminowej.

Badane związki wykazują znaczące właściwości hamujące wyłącznie względem bakterii z rodziny *Mycobacterium* (Prątki). Pochodne 47, 48 oraz 49 posiadają szerokie spektrum właściwości przeciwpłątkowych, często są bardziej aktywne niż stosowany standard – izoniazyd. Większość przebadanych związków (47-49, 53, 55, 57) posiada lepsze właściwości hamujące względem szczepu *M. avium paratuberculosis* niż cyprofloksacyna. Zauważono, iż na ogół najlepsze aktywności przeciwpłątkowe wykazują związki, których parametr lipofilowości clogP mieści się w przedziale ok. 3,5-4,5. Poniżej zamieszczono przykładowy wykres zależności

parametru clogP od IC₉₀ dla szczepu *M. tuberculosis* (Prątek gruźlicy) (Ryc. 33). Wysoka wartość współczynnika korelacji modelu ($R^2 = 0,91$) wskazuje na dobre dopasowanie obu parametrów.



Ryc. 33. Wykres zależności parametru clogP od właściwości hamujących dla szczepu *Mycobacterium tuberculosis*.

Podobnie jak w podrozdziale 3.1.6 zbadano aktywności antyproliferacyjne oraz cytotoksyczność otrzymanych związków (Tabela 15). Tylko pochodne **47** oraz **48** wykazują właściwości hamujące na komórkach HCT116, niestety dodatkowo wykazują wysoką cytotoksyczność względem fibroblastów. Reszta związków z tej grupy (**49-57**) nie wykazuje istotnych właściwości przeciwnowotworowych, lecz nie są też toksyczne względem komórek prawidłowych - NHDF.

Tabela 15. Właściwości przeciwnowotworowe oraz cytotoksyczność związków **47-57**.

Nr	MIC / IC ₅₀ [µmol/L]		
	HCT 116 +/+	HCT 116 -/-	NHDF
47	10,36±2,98	20,67±4,76	7,14±3,27
48	5,35±1,04	13,26±2,94	1,62±0,66
49	>25	>25	>50
50	>25	>25	>50
51	>25	>25	>50
52	>25	>25	>50
53	>25	>25	>50
54	>25	>25	>50

55	>25	>25	>50
56	>25	>25	>50
57	>25	>25	>50
Dox	5.95±0.5	1.65±0.21	3.38±1.29

4. PODSUMOWANIE

1. Zaprojektowano i otrzymano **57** związków stanowiących produkty główne lub prekursory do dalszych reakcji, w tym **43** nowych pochodnych wcześniej nieopisanych w literaturze. Syntezowane analogi stanowią:
 - **38** pochodnych styrylochinoliny (**1-36, 43, 46**) otrzymanych na drodze kondensacji w warunkach konwencjonalnego lub mikrofalowego ogrzewania;
 - **2** bliskie pochodne terbinafiny (**39, 40**) otrzymane w reakcji Sonogashiry;
 - **8** pochodnych triazolowych (**50-57**) otrzymanych w wyniku 1,3-dipolarnej cykloadycji katalizowanej solami miedzi(I);
 - **9** prekursorów do otrzymania bliskich analogów terbinafiny (**37, 38, 41, 42, 44, 45**) czy pochodnych triazolowych (**47-49**), które zostały otrzymane w wyniku reakcji Sonogashiry, hydrolizy lub bromowania.
2. Analizę strukturalną otrzymanych związków wykonano posługując się takimi technikami, jak NMR, EI-MS, HR-MS oraz analiza elementarna. W celu oczyszczenia zsyntezowanych produktów stosowano krystalizację oraz chromatografię kolumnową.
3. Dla wszystkich otrzymanych pochodnych chinoliny oznaczono w ramach współpracy z innymi jednostkami właściwości przeciwwgrzybicze, przeciwbakteryjne, przeciwnowotworowe oraz hamowanie procesu fotosyntezy. Dla najbardziej aktywnych związków oznaczono toksyczność względem normalnych komórek ludzkich.
4. Przeprowadzone testy biologiczne pokazują, że styrylochinoliny z wbudowaną strukturą 5,7-dichloro-8-hidroksychinoliny wykazują większą aktywność przeciwwgrzybiczą, przeciwbakteryjną oraz przeciwnowotworową, niż pochodne 8-hidroksy, 8-acetoksy czy niepodstawionej chinoliny. Usunięcie grupy chlorowej z pozycji 7 w strukturze chlorchinaldolu powoduje obniżenie aktywności biologicznej. Dodatkowo korzystny dla aktywności jest podstawnik elektronodonorowy w pozycji *orto* pierścienia fenylowego.
5. Pochodna **34** posiada najlepsze właściwości przeciwwgrzybicze oraz przeciwbakteryjne spośród otrzymanych związków, często lepsze lub na podobnym poziomie niż stosowane leki. Ponadto wykazuje aktywność wobec

wszystkich badanych szczepów. Dodatkowo nie jest toksyczna dla prawidłowych komórek ludzkich.

6. Analizując zależności pomiędzy strukturą a aktywnością przeciwnowotworową otrzymanych stychochinolin zauważono, iż wraz ze słabnącym efektem rezonansowym dostarczającym elektrony podstawników w pozycji *orto* pierścienia fenylowego, aktywność przeciwnowotworowa rośnie.
7. Na podstawie testów biologicznych otrzymanych bliskich analogów terbinafiny oraz ostatnich doniesień literaturowych stwierdzono, iż zsyntezowane, płaskie związki pomimo podobieństwa strukturalnego do alliloamin muszą działać według innego mechanizmu.
8. Pochodne chinoliny z wdudowanym pierścieniem 1,2,3-triazolowym wykazują wysokie właściwości hamujące względem bakterii z rodziny *Mycobacterium* (Prątki).
9. Zbadane zależności struktura-aktywność otrzymanych pochodnych mogą posłużyć jako źródło danych w dalszym projektowaniu nowych aktywnych połączeń chemicznych.

5. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

5.1. Metody badań fizykochemicznych

5.1.1. Pomiar temperatury topnienia

Temperatury topnienia substancji zmierzono korzystając z aparatu ThermoScientific 9100 w otwartych, szklanych kapilarach. Podawane wartości są wartościami nieskorygowanymi.

5.1.2. Chromatografia cienkowarstwowa (TLC)

Chromatografię cienkowarstwową wykonywano na płytkach z folii aluminiowej pokrytych żel krzemionkowym 60 F₂₅₄ o grubości warstwy absorbenta 0,2 mm firmy Merck. Chromatogramy obserwowano w świetle lampy UV przy długości fali 254 lub 365 nm.

5.1.3. Chromatografia kolumnowa

Do chromatografii kolumnowej został użyty żel krzemionkowy firmy Merck 60 A, 0.040 – 0.064 mm.

5.1.4. NMR

Widma ¹H-NMR, ¹³C-NMR oraz eksperymenty dwuwymiarowe wykonywano na spektrometrze Bruker (Bruker BioSpin Comp., Karlsruhe, Germany) model Avance III 400 MHz FT-NMR, przy częstotliwości 400 oraz 100 MHz. Część widm spektroskopii NMR zarejestrowano również na aparacie Bruker Avance 500 MHz, przy częstotliwości 500 i 125 MHz. Jako wzorca w przypadku widm ¹H- oraz ¹³C-NMR używano tetrametylosilanu - (CH₃)₄Si. Przesunięcia chemiczne (δ) podawano w skali ppm, a stałe sprzężenia spinowego (J) w Hz. Próbkę rozpuszczano w deuterowanym DMSO lub chloroformie, a pomiar był prowadzony w temperaturze pokojowej. Do opisywania widm użyto skrótów: s-singlet, d-dublet, dd-dublet dubletów, t-triplet, q-kwartet, m-multiplet.

5.1.5. LR-MS

Niskorozdzielcze widma masowe LR-MS (ESI) były wykonywane za pomocą aparatu Varian LC-920.

5.1.6. HR-MS

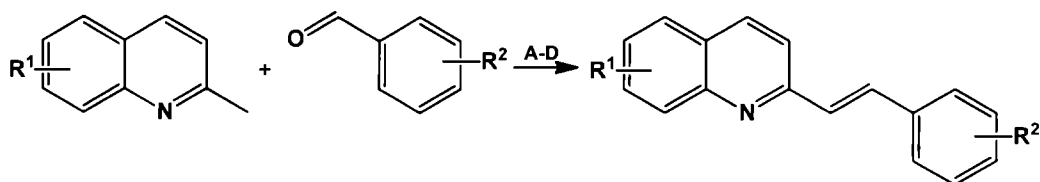
Badanie wysokorozdzielczej spektrometrii masowej wykonywano używając aparatów: Finnigan MAT95 spectrometer (ThermoFinnigan, San Jose, CA, USA)

oraz Mariner ESI-TOF (Applied Biosystems), używając soli sodowej glikolu polietylenowego 400 jako wzorca.

5.2. Synteza

Wszystkie stosowane rozpuszczalniki firmy POCH, Acros Organics oraz Chempur destylowano w razie potrzeby, oraz suszono nad sitami molekularnymi 4Å (Acros Organics). Odczynniki używane do syntez zakupiono w firmach Acros Organics oraz Sigma-Aldrich. Parametry lipofilowości dla zsyntezowanych związków obliczano w programie ChemBioOffice 12.0, zaś widma spektroskopii NMR opracowywano w programie MestreNova 8.1. Reakcje w polu mikrofalowym wykonywano za pomocą reaktora firmy CEM (Matthews, NC, USA) model DISCOVERY. Reakcje przeprowadzano w hermetycznie zamkniętych, szklanych probówkach (system zamykania probówek firmy Sigma-Aldrich).

5.2.1. Otrzymywanie styrylochinolin (1- 36, 43, 46)



A) Metoda konwencjonalna 1:

W probówce o pojemności 20 cm³ zamkniętej kapsłem aluminiowym z septą, zaopatrzonej w dipol magnetyczny, rozpuszczono 2,5 mmola pochodnej chinaldyny w 10 cm³ bezwodnika octowego. Następnie dodano 5 mmoli odpowiedniego aldehydu. Probówkę zamykano szczelnie aluminiowym kapsłem zawierającym septą i ogrzewano w temperaturze 130° C przez 16 godz. Po skończonej reakcji na wyparce rotacyjnej odparowano bezwodnik octowy i mieszaninę ochłodzono do temp. 0° C. Wykryształizowany osad oczyszczano przez krystalizację, bądź używając chromatografii kolumnowej.

B) Metoda konwencjonalna 2:

W probówce o pojemności 20 cm³ zamkniętej kapsłem aluminiowym z septą, zaopatrzonej w dipol magnetyczny, rozpuszczono 2,5 mmola pochodnej chinaldyny w 10 cm³ bezwodnika octowego. Następnie dodano 5 mmoli odpowiedniego

aldehydu. Probówkę zamykano szczelnie aluminiowym kapslem zawierającym septę i ogrzewano w temperaturze 130° C przez 16 godz. Po skończonej reakcji na wyparce rotacyjnej odparowano bezwodnik octowy. W celu hydrolizy grupy acylowej do mieszaniny poreakcyjnej dodano 9 ml pirydyny oraz 3 ml wody destylowanej i ogrzewano w temp. 100° C. Po 3 godz. grzania odparowano rozpuszczalniki i otrzymany produkt oczyszczano przez krystalizację lub przy użyciu chromatografii kolumnowej.

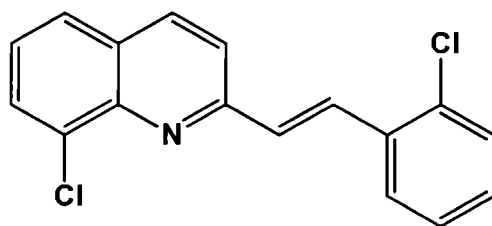
C) Metoda konwencjonalna 3:

W próbce o pojemności 20 cm³ zamkniętej kapslem aluminiowym z septą, zaopatrzonej w dipol magnetyczny, rozpuszczono 2 mmole pochodnej styrylochinoliny w 18 cm³ metanolu. Następnie dodano odpowiednią ilość K₂CO₃ i mieszano przez 2 godz. w temperaturze pokojowej. Roztwór neutralizowano stężonym kwasem solnym, wytrącony osad odsączono pod zmniejszonym ciśnieniem i przemyto wodą. Surowy produkt krystalizowano z etanolu.

D) Metoda wspomagana mikrofalowo:

W dedykowanej próbce do reaktora mikrofalowego o pojemności 10 cm³, zaopatrzonej w dipol magnetyczny umieszczono 1 mmol pochodnej chinaldyny oraz 4 mmole odpowiedniego aldehydu. Probówkę zamykano szczelnie aluminiowym kapslem zawierającym septę, a następnie ogrzewano w temperaturze 180° C przez 10 min., przy czym maksymalna moc reaktora nie przekraczała 50 W. Mieszaninę poreakcyjną chłodzono do temp. 0° C. Otrzymany produkt oczyszczano przez krystalizację w polarnym rozpuszczalniku, bądź używając chromatografii kolumnowej.

(E)-2-[2-(2-chlorofenylo)winylo]-8-chlorochinolina (1)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury opisanej w punkcie 5.2.1.D, używając do reakcji 0,175 g (1 mmol) 8-chlorochinaldyny oraz 0,562 g (4 mmol) aldehydu

2-chlorobenzoesowego. Produkt reakcji otrzymano w postaci białego osadu, który krystalizowano z etanolu. Wydajność reakcji wynosiła 37%.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 8.48 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, winyl), 8.05 (dd, *J* = 7.5, 1.9 Hz, 1H), 8.00 – 7.92 (m, 3H), 7.64 – 7.53 (m, 3H), 7.48 – 7.38 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 156.08, 143.93, 138.03, 134.28, 133.56, 132.62, 131.66, 130.83, 130.61, 130.53, 130.39, 129.14, 128.19, 128.02, 127.82, 127.08, 122.03.

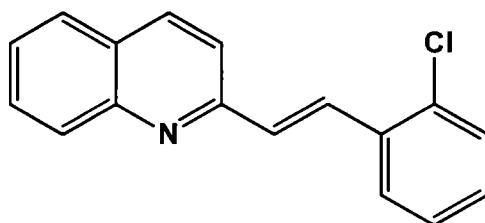
EI-HRMS: 299.02606 (C₁₇H₁₁Cl₂N; obliczono 299.02685).

Czystość HPLC: 99,72%.

Temperatura topnienia: 120° C.

cLogP: 6.21.

(*E*)-2-[2-(2-chlorofenylo)winylo]chinolina (2)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury opisanej w punkcie 5.2.1.A, używając do reakcji 0,353 g (2,5 mmol) chinaldyny oraz 0,703 g (5 mmol) aldehydu 2-chlorobenzoesowego. Produkt reakcji otrzymano w postaci beżowego osadu, który krystalizowano z etanolu. Wydajność reakcji wynosiła 7%.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 8.40 (d, *J*=8.39 Hz, 1H), 8.13 (d, *J*=16.20 Hz, 1H, winyl), 8.05-7.95 (m, 3H), 7.85 (d, *J*=8.54 Hz, 1H), 7.78 (ddd, *J*=8.43 Hz, *J*=6.87 Hz, *J*=1.49 Hz, 1H), 7.62-7.53 (m, 3H), 7.47-7.37 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 155.39, 148.10, 137.28, 134.47, 133.43, 132.11, 130.62, 130.46, 130.36, 129.44, 129.33, 128.34, 128.16, 127.90, 127.74, 126.96, 121.12.

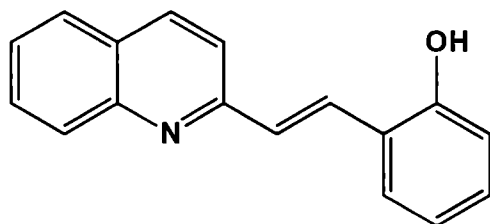
EI-HRMS: 265.06571 (C₁₇H₁₂ClN; obliczono 265.06583).

Czystość HPLC: 99.58%.

Temperatura topnienia: 72-74° C (lit. 78° C [153]).

cLogP: 5.43.

(E)-2-[2-(2-hydroksyfenylo)winylo]chinolina (3)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury opisanej w punkcie 5.2.1.D, używając do reakcji 0,140 g (1 mmol) chinaldyny oraz 0,488 g (4 mmol) aldehydu 2-hydroksybenzoesowego. Produkt reakcji otrzymano w postaci żółtego osadu, który krystalizowano z etanolu. Wydajność reakcji wynosiła 6%.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 9.99 (s, 1H, OH), 8.33 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, winyl), 7.99 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.93 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.74 (ddd, *J* = 6.9, 5.9, 1.4 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.57 – 7.52 (m, 1H), 7.48 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, winyl), 7.22 – 7.15 (m, 1H), 6.96 – 6.91 (m, 1H), 6.87 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 156.63, 156.30, 148.19, 136.89, 131.22, 130.24, 130.04, 129.09, 128.47, 128.24, 127.87, 127.40, 126.41, 123.48, 120.51, 119.90, 116.52.

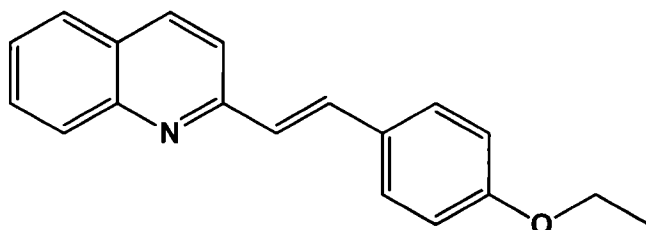
EI-HRMS: 247.09938 (C₁₇H₁₃NO; obliczono 247.09971).

Czystość HPLC: 96,13%.

Temperatura topnienia: 205° C (lit. 206° C [154]).

cLogP: 4.05.

(E)-2-[2-(4-etoksyfenylo)winylo]chinolina (4)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury opisanej w punkcie 5.2.1.D, używając do reakcji 0,140 g (1 mmol) chinaldyny oraz 0,601 g (4 mmol) aldehydu 2-etoksybenzoesowego. Produkt reakcji otrzymano w postaci żółtego osadu, który krystalizowano z etanolu. Wydajność reakcji wynosiła 17%.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 8.32 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H, winyl), 7.73 (dd, *J* = 11.2, 4.2 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.58 – 7.51 (m, 1H), 7.33 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, winyl), 6.99 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.08 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH₂-etoksy), 1.35 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃-etoksy).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 159.60, 158.92, 157.11, 156.46, 148.17, 136.06, 134.35, 131.16, 130.22, 129.24, 128.25, 127.35, 126.81, 122.51, 120.25, 115.27, 114.59, 64.20, 15.10.

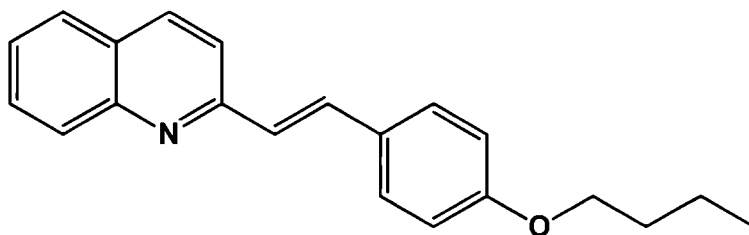
EI-HRMS: 275,13145 (C₁₉H₁₇NO; obliczono 275.13101).

Czystość HPLC: 98,94%.

Temperatura topnienia: 143-145° C.

cLogP: 5.16.

(*E*)-2-[2-(4-butoksyfenylo)winylo]chinolina (5)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury opisanej w punkcie 5.2.1.A, używając do reakcji 0,353 g (2,5 mmol) chinaldyny oraz 0,890 g (5 mmol) aldehydu 4-butoksybenzoesowego. Surowy produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej, jako eluent stosowano układ octan etylu/heksan w stosunku 1:6. Otrzymano produkt w postaci jasno żółtego osadu z wydajnością 24%.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 8.11 (dd, *J* = 14.3, 8.6 Hz, 2H), 7.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.71 – 7.67 (m, 1H), 7.65 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.50 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.95 (d,

$J = 8.7$ Hz, 2H), 4.03 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, butoksy), 1.86 – 1.77 (m, 2H, butoksy), 1.59 – 1.48 (m, 2H, butoksy), 1.01 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, butoksy).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6), δ : 159.09, 157.41, 135.51, 134.74, 130.62, 129.59, 128.89, 128.71, 127.51, 127.47, 127.14, 126.89, 126.40, 122.25, 118.97, 114.86, 114.24, 67.76, 31.30, 19.24, 13.84.

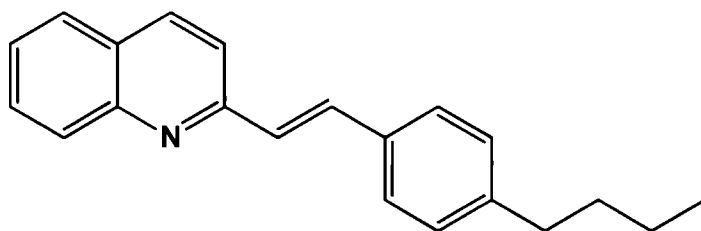
LR-MS (ESI): 304.34 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ($\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}$; obliczono 303.16).

Analiza elementarna: C, 80.81; H, 6.35; N, 3.93, O, 5.89 ($\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}$; obliczono C, 83.13; H, 6.98; N, 4.62; O, 5.27).

Temperatura topnienia: 93° C.

cLogP: 6.23.

(E)-2-[2-(4-butylofenylo)winylo]chinolina (6)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury opisanej w punkcie 5.2.1.A, używając do reakcji 0,353 g (2,5 mmol) chinaldyny oraz 0,810 g (5 mmol) aldehydu 4-butylobenzoesowego. Surowy produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej, jako eluent stosowano układ octan etylu/heksan w stosunku 1:8. Otrzymano produkt w postaci jasno żółtego osadu z wydajnością 12%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ : 8.34 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H, winyl), 7.75 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.4$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.59 – 7.52 (m, 1H), 7.43 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H, winyl), 7.26 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 2.61 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, butylo), 1.63 – 1.53 (m, 2H, butylo), 1.38 – 1.27 (m, 2H, butylo), 0.91 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, butylo).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6), δ : 156.23, 148.14, 143.71, 136.90, 134.54, 134.21, 130.26, 129.29, 129.09, 128.26, 127.71, 127.45, 126.55, 120.35, 35.12, 33.44, 22.22, 14.25.

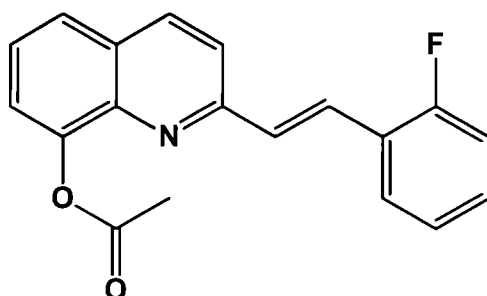
LR-MS (ESI): 288.17 $[M+H]^+$, ($C_{21}H_{21}N$; obliczono 287,17).

Analiza elementarna: C, 87.56; H, 6.98; N, 4.93, ($C_{21}H_{21}N$; obliczono C, 87.76; H, 7.36; N, 4.87).

Temperatura topnienia: 48-50° C.

cLogP: 6.81.

(E)-2-[2-(2-fluorofenyl)winylo]-8-acetoksychinolina (7)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury opisanej w punkcie 5.2.1.A, używając do reakcji 0,4 g (2,5 mmol) 8-hydroksychinaldyny oraz 0,620 g (5 mmol) aldehydu 2-fluorobenzoesowego. Produkt reakcji otrzymano w postaci żółtego osadu, który krystalizowano z etanolu. Wydajność reakcji wynosiła 78%.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ : 8.44 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 16.2 Hz, 1H, winyl), 7.93 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 8.1, 1.9 Hz, 2H), 7.61-7.52 (m, 3H), 7.44 (m, 1H), 7.35 – 7.28 (m, 2H), 2.49 (s, 3H, CH_3).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6), δ : 169.78, 161.93, 159.46, 155.21, 147.64, 140.70, 137.41, 131.06, 128.83, 128.48, 126.74, 126.12, 125.38, 124.11, 122.15, 121.78, 116.55, 116.34, 21.01.

LR-MS (ESI): 309.42 $[M+2H]^+$, ($C_{19}H_{14}FNO_2$; obliczono 307.10).

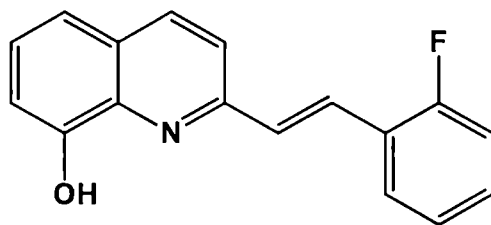
Analiza elementarna: C, 74.65; H, 4.96; N, 4.93, ($C_{19}H_{14}FNO_2$; obliczono C, 74.26; H, 4.59; F, 6.18; N, 4.56; O, 10.41).

Czystość HPLC: 99,54%.

Temperatura topnienia: 117° C.

cLogP: 4.59.

(E)-2-[2-(2-fluorofenyl)winylo]-8-hydroksychinolina (8)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury opisanej w punkcie 5.2.1.C, używając do reakcji 0,6 g (2 mmol) 2-[2-(2-chloro-fenyl)-winylo]-8-acetoksychiloniny (7) oraz 0,4 g (3 mmol) K_2CO_3 . Produkt reakcji otrzymano w postaci pomarańczowego osadu. Wydajność reakcji wynosiła 49%.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ : 11.46 (bs, 1H, OH), 8.81 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, winyl), 8.01 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H, winyl), 7.83 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.66 – 7.56 (m, 2H), 7.52 (dd, $J = 12.9, 6.6$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 13.3, 4.9$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6), δ : 162.39, 159.88, 152.35, 149.87, 143.78, 134.68, 132.80, 130.00, 128.86, 125.71, 124.76, 123.43, 119.69, 118.56, 116.96, 116.74, 116.15.

LR-MS (ESI): 266.24 $[M+2H]^+$, ($C_{17}H_{12}FNO$; obliczono 265.09).

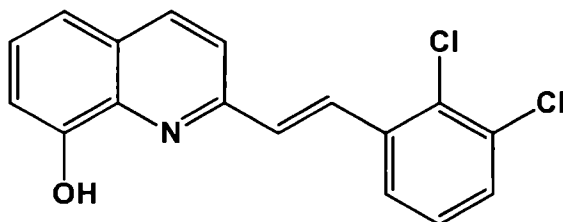
Analiza elementarna: C, 76.57; H, 4.19; N, 4.95, ($C_{17}H_{12}FNO$; obliczono C, 76.97; H, 4.56; F, 7.16; N, 5.28; O, 6.03).

Czystość HPLC: 99,83%.

Temperatura topnienia: 239° C.

cLogP: 4.91.

(E)-2-[2-(2,3-dichlorofenyl)winylo]-8-hydroksychinolina (9)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury opisanej w punkcie 5.2.1.B, używając do reakcji 0,4 g (2,5 mmol) 8-hydroksychinaldyny oraz 0,875 g (5 mmol) aldehydu

2,3-dichlorobenzoesowego. Surowy produkt oczyszczano przez krystalizację z etanolu. Otrzymano jasno żółty osad z wydajnością 94%.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 8.47 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 8.00 (dt, *J* = 13.9, 7.0 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.56 (dd, *J* = 7.4, 1.5 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 169.72, 154.60, 147.67, 140.72, 137.57, 136.76, 132.92, 132.60, 131.31, 130.82, 129.80, 128.91, 126.79, 126.39, 126.14, 122.43, 122.20.

LR-MS (ESI): 317.37 [M+2H]⁺, (C₁₇H₁₁Cl₂NO; obliczono 315.02).

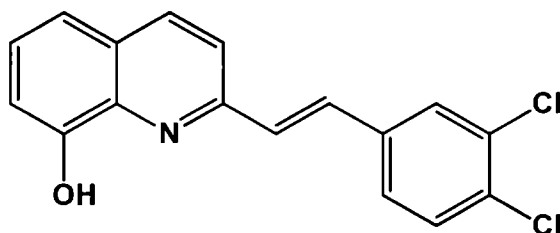
Analiza elementarna: C, 59.02; H, 3.03; N, 4.05, (C₁₇H₁₁Cl₂NO; obliczono C, 64.58; H, 3.51; N, 4.43).

Czystość HPLC: 98,16%.

Temperatura topnienia: 148° C.

cLogP: 6.07.

(*E*)-2-[2-(3,4-dichlorofenylo)winylo]-8-hidroksychinolina (10)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury opisanej w punkcie 5.2.1.B, używając do reakcji 0,4 g (2,5 mmol) 8-hidroksychinaldyny oraz 0,875 g (5 mmol) aldehydu 3,4-dichlorobenzoesowego. Surowy produkt oczyszczano przez krystalizację z etanolu. Otrzymano żółty osad z wydajnością 97%.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 8.44 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 8.07 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.82–7.73 (m, 2H), 7.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.58–7.51 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6), δ : 169.87, 155.25, 147.59, 140.85, 137.47, 137.31, 132.35, 132.17, 131.36, 131.22, 129.42, 128.80, 127.89, 126.65, 126.12, 122.28, 121.39.

LR-MS (ESI): 317.32 $[\text{M}+2\text{H}]^+$, ($\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{NO}$; obliczono 315.02).

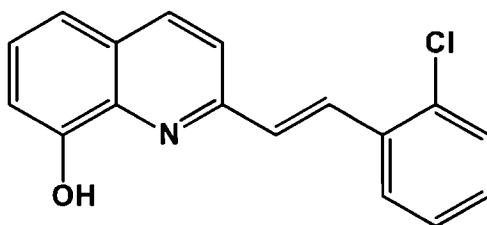
Analiza elementarna: C, 61.02; H, 3.35; N, 4.08, ($\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{NO}$; obliczono C, 64.58; H, 3.51; N, 4.43).

Czystość HPLC: 98,48%.

Temperatura topnienia: 140° C.

cLogP: 6.07.

(*E*)-2-[2-(2-chlorofenylo)winylo]-8-hydroksychinolina (11)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury opisanej w punkcie 5.2.1.B, używając do reakcji 0,4 g (2,5 mmol) 8-hydroksychinaldyny oraz 0,703 g (5 mmol) aldehydu 2-chlorobenzoesowego. Surowy produkt oczyszczano przez krystalizację z etanolu. Otrzymano żółty osad z wydajnością 91%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ : 8.45 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 16.0 Hz, 1H, winyl), 8.04 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.62 – 7.53 (m, 4H), 7.47 – 7.37 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6), δ : 169.73, 154.89, 147.65, 140.71, 137.52, 134.11, 133.59, 131.16, 130.75, 130.40, 129.79, 128.90, 128.14, 127.74, 126.64, 126.14, 122.41, 122.15.

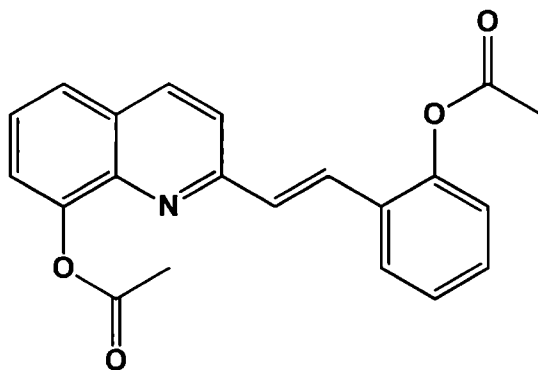
EI-HRMS: 281.06112 ($\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{ClNO}$; obliczono 281.06074).

Czystość HPLC: 97,04%.

Temperatura topnienia: 125° C.

cLogP: 5.48.

(E)-2-[2-(2-acetoksyfenylo)winylo]-8-acetoksychinolina (12) [155]



Związek otrzymano wg ogólnej procedury opisanej w punkcie 5.2.1.A, używając do reakcji 0,4 g (2,5 mmol) 8-hydroksychinaldyny oraz 0,610 g (5 mmol) aldehydu 2-hydroksybenzoesowego. Produkt reakcji otrzymano w postaci beżowego osadu, który krystalizowano z etanolu. Wydajność reakcji wynosiła 94%.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 8.43 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.91 – 7.85 (m, 2H), 7.78 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H, winyl), 7.59 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.57 – 7.52 (m, 1H), 7.50 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, winyl), 7.44 (td, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H, CH₃), 2.42 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 169.70, 155.37, 149.14, 147.56, 140.78, 137.34, 131.04, 130.26, 129.19, 128.83, 127.86, 127.47, 126.87, 126.57, 126.15, 123.76, 122.18, 121.85, 21.21, 21.10.

LR-MS (ESI): 349.56 [M+2H]⁺, (C₂₁H₁₇NO₄; obliczono 347.12).

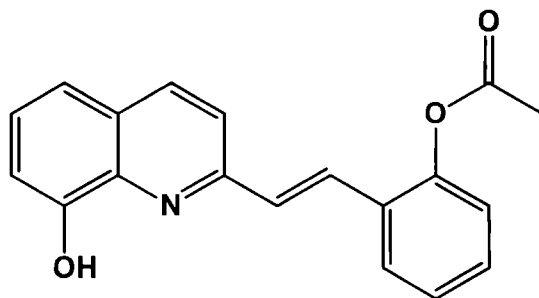
Analiza elementarna: C, 72.78; H, 4.57; N, 4.01; O, 18.81, (C₂₁H₁₇NO₄; obliczono C, 72.61; H, 4.93; N, 4.03; O, 18.42).

Czystość HPLC: 99,67%.

Temperatura topnienia: 128° C.

cLogP: 3.79.

(E)-2-[2-(2-acetoksyfenylo)winylo]-8-hydroksychinolina (13)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury opisanej w punkcie 5.2.1.B, używając do reakcji 0,4 g (2,5 mmol) 8-hydroksychinaldyny oraz 0,610 g (5 mmol) aldehydu 2-hydroksybenzoesowego. Surowy produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej, jako eluent stosowano układ octan etylu/heksan w stosunku 2:3. Otrzymano produkt w postaci białego osadu z wydajnością 29%.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 9.65 (bs, 1H, OH), 8.31 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H, winyl), 7.92 (dd, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H, winyl), 7.45 – 7.33 (m, 4H), 7.21 (dd, *J* = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 7.1, 1.8 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 169.94, 153.59, 153.52, 149.10, 138.70, 137.05, 130.94, 129.94, 129.54, 128.35, 127.90, 127.76, 127.51, 126.81, 123.86, 121.53, 118.08, 111.93, 21.40.

LR-MS (ESI): 306.58 [M+2H]⁺, (C₁₉H₁₅NO₃; obliczono 305.10).

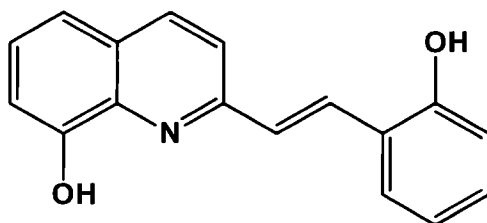
Analiza elementarna: C, 74.35; H, 4.55; N, 4.59; O, 16.13, (C₁₉H₁₅NO₃; obliczono C, 74.74; H, 4.95; N, 4.59; O, 15.72).

Czystość HPLC: 99,82%.

Temperatura topnienia: 128° C.

cLogP: 4.12.

(E)-2-[2-(2-hydroksyfenylo)winylo]-8-hydroksychinolina (14)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury opisanej w punkcie 5.2.1.C, używając do reakcji 0,70 g (2 mmol) 2-[2-(2-acetoksy-fenyl)-winylo]-8-acetoksychiloniny (**12**) oraz 0,76 g (6 mmol) K_2CO_3 . Produkt reakcji otrzymano w postaci pomarańczowego osadu. Wydajność reakcji wynosiła 30%.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ : 11.72 (bs, 1H, OH), 10.61 (s, 1H, OH), 8.82 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 16.4 Hz, 1H, winyl), 8.09 (d, J = 16.6 Hz, 1H, winyl), 7.62 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 7.47 (s, 1H), 7.30 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 7.5 Hz, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6), δ : 158.06, 153.50, 149.07, 144.18, 139.91, 132.63, 129.77, 128.44, 122.25, 120.46, 120.01, 119.15, 118.70, 117.16, 116.60.

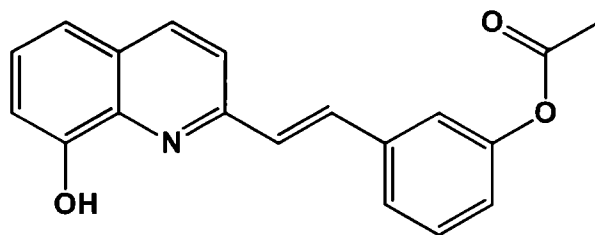
EI-HRMS: 263.09370 ($C_{17}H_{13}NO_2$; obliczono 263.09463).

Czystość HPLC: 99,63%.

Temperatura topnienia: 316° C (rozkład).

cLogP: 4.10.

(E)-2-[2-(3-acetoksyfenyl)winylo]-8-hydroksychinolina (15**)**



Związek otrzymano wg ogólnej procedury opisanej w punkcie 5.2.1.B, używając do reakcji 0,4 g (2,5 mmol) 8-hydroksychinaldyny oraz 0,610 g (5 mmol) aldehydu 3-hydroksybenzoesowego. Surowy produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej, jako eluent stosowano układ octan etylu/heksan w stosunku 1:4, 3:7 oraz 2:3. Otrzymano produkt w postaci żółtego osadu z wydajnością 29%.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ : 9.57 (bs, 1H, OH), 8.31 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 16.2 Hz, 1H, winyl), 7.77 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 14.2, 9.9 Hz, 3H), 7.44 – 7.35 (m, 2H), 7.16 – 7.07 (m, 2H), 2.32 (s, 3H, CH_3).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6), δ : 169.70, 153.55, 153.44, 151.48, 138.61, 137.06, 133.79, 130.44, 129.43, 128.24, 127.67, 125.24, 122.35, 121.61, 120.53, 118.04, 111.69, 21.36.

LR-MS (ESI): 307.37 $[\text{M}+2\text{H}]^+$, ($\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_3$; obliczono 305.10).

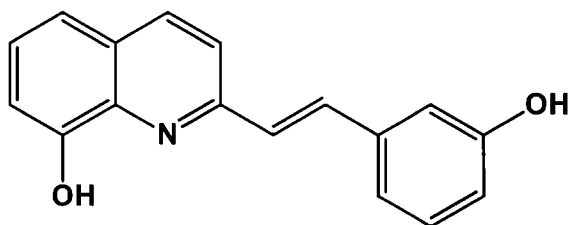
Analiza elementarna: C, 74.88; H, 4.57; N, 4.66; O, 15.91, ($\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_3$; obliczono C, 74.74; H, 4.95; N, 4.59; O, 15.72).

Czystość HPLC: 99,78%.

Temperatura topnienia: 83° C.

cLogP: 4.12.

(E)-2-[2-(3-hydroksyfenylo)winylo]-8-hydroksychinolina (16)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury opisanej w punkcie 5.2.1.A, używając do reakcji 0,4 g (2,5 mmol) 8-hydroksychinaldyny oraz 0,610 g (5 mmol) aldehydu 3-hydroksybenzoesowego. Po odparowaniu bezwodnika octowego do mieszaniny poreakcyjnej dodano 3M H_2SO_4 i ogrzewano jeszcze przez 3 godziny w 100° C. Mieszaninę po ochłodzeniu do 0°C neutralizowano 6M NaOH, wytrącony osad przesączono i krystalizowano z etanolu. Otrzymano pomarańczowy osad z wydajnością 50%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ : 10.93 (bs, 1H, OH), 9.73 (bs, 1H, OH), 8.68 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H, winyl), 7.72 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H, winyl), 7.62 – 7.50 (m, 2H), 7.31 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 6.86 (dd, $J = 8.0, 1.8$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6), δ : 158.33, 153.17, 150.63, 141.76, 140.68, 137.34, 130.58, 129.06, 128.46, 123.86, 120.23, 119.37, 118.58, 117.78, 114.58.

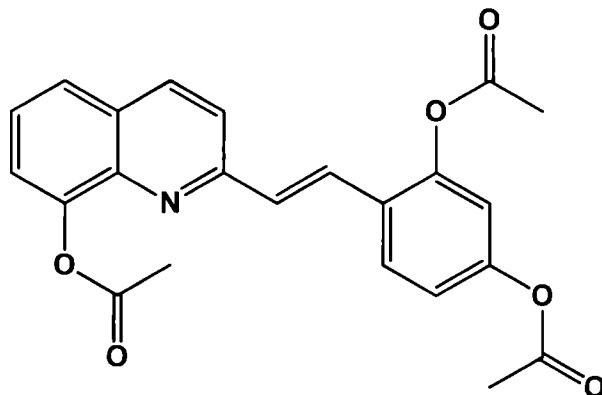
EI-HRMS: 263.09391 ($\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_2$; obliczono 263.09463).

Czystość HPLC: 99,91%.

Temperatura topnienia: 215° C.

cLogP: 4.10.

(E)-2-[2-(2,4-diacetoksyfenylo)winylo]-8-acetoksychinolina (17)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury opisanej w punkcie 5.2.1.A, używając do reakcji 0,4 g (2,5 mmol) 8-hydroksychinaldyny oraz 0,690 g (5 mmol) aldehydu 2,4-dihydroksybenzoesowego. Produkt reakcji otrzymano w postaci blado żółtego osadu, który krystalizowano z etanolu. Wydajność reakcji wynosiła 81%.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 8.43 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.91 – 7.85 (m, 2H), 7.75 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H, winyl), 7.61 – 7.52 (m, 2H), 7.48 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, winyl), 7.17 (dd, *J* = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H, CH₃), 2.41 (s, 3H, CH₃), 2.30 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 169.70, 169.50, 169.36, 155.32, 151.40, 149.32, 147.54, 140.76, 137.36, 131.04, 128.83, 128.07, 127.14, 126.91, 126.60, 126.16, 122.19, 121.83, 120.61, 117.51, 21.31, 21.20, 21.10.

LR-MS (ESI): 407.75 [M+2H]⁺, (C₂₃H₁₉NO₆; obliczono 405.12).

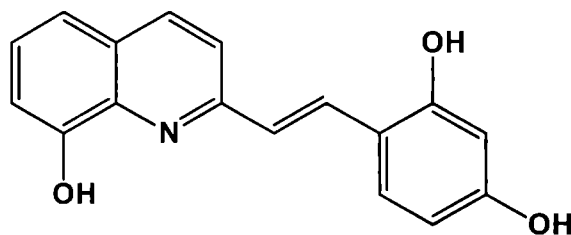
Analiza elementarna: C, 68.17; H, 4.55; N, 3.49; O, 23.80, (C₂₃H₁₉NO₆; obliczono C, 68.14; H, 4.72; N, 3.46; O, 23.68).

Czystość HPLC: 96,77%.

Temperatura topnienia: 159° C.

cLogP: 3.31.

(E)-2-[2-(2,4-dihydroksyfenylo)winylo]-8-hydroksychinolina (18)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury opisanej w punkcie 5.2.1.C, używając do reakcji 0,80 g (2 mmol) 2-[2-(2,4-diacetoksy-fenylo)-winylo]-8-acetoksychiloniny (**17**) oraz 0,76 g (6 mmol) K_2CO_3 . Produkt reakcji otrzymano w postaci ceglasto-czerwonego osadu. Wydajność reakcji wynosiła 59%.

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$), δ : 11.89 (bs, 1H, OH), 10.66 (s, 1H, OH), 10.32 (bs, 1H, OH), 8.78 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H, winyl), 7.95 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, winyl), 7.59 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 7.46 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 6.55 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.42 (dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$), δ : 162.80, 160.31, 154.19, 148.37, 143.88, 141.52, 131.84, 129.27, 128.53, 127.84, 118.75, 116.81, 115.54, 114.33, 109.04, 103.33.

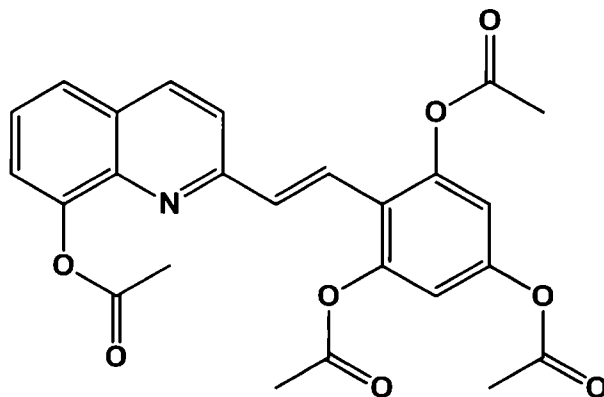
EI-HRMS: 279.08949 ($C_{17}H_{13}NO_3$; obliczono 279.08954).

Czystość HPLC: 99,65%.

Temperatura topnienia: 273° C.

cLogP: 3.43.

(E)-2-[2-(2,4,6-triacetoksyfenylo)winylo]-8-acetoksychinolina (19)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury opisanej w punkcie 5.2.1.A, używając do reakcji 0,4 g (2,5 mmol) 8-hydroksychinaldyny oraz 0,770 g (5 mmol) aldehydu 2,4,6-trihydroksybenzoesowego. Produkt reakcji otrzymano w postaci beżowego osadu, który krystalizowano z chlorku metylenu. Wydajność reakcji wynosiła 41%.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 8.44 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.95 – 7.85 (m, 2H), 7.57 (qd, *J* = 7.5, 3.0 Hz, 3H), 7.38 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, winyl), 7.13 (s, 2H), 2.45 (s, 3H, CH₃), 2.37 (s, 6H, CH₃), 2.30 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 169.60, 169.16, 169.12, 155.05, 150.43, 149.91, 147.58, 140.65, 137.51, 134.23, 128.96, 126.76, 126.17, 123.67, 122.16, 121.84, 120.98, 116.29, 115.65, 31.13, 21.26, 21.18, 21.01.

LR-MS (ESI): 465.98 [M+2H]⁺, (C₂₅H₂₁NO₈; obliczono 463.13).

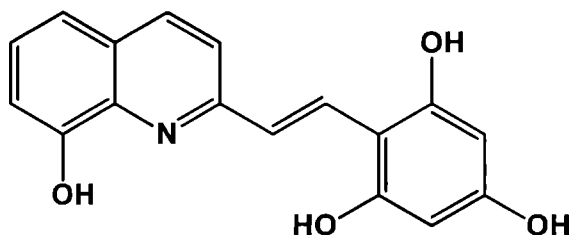
Analiza elementarna: C, 64.94; H, 4.21; N, 2.99; O, 27.97, (C₂₅H₂₁NO₈; obliczono C, 64.79; H, 4.57; N, 3.02; O, 27.62).

Czystość HPLC: 98,74%.

Temperatura topnienia: 189° C.

cLogP: 2.74.

(*E*)-2-[2-(2,4,6-trihydroksyfenylo)winylo]-8-hydroksychinolina (20)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury opisanej w punkcie 5.2.1.C, używając do reakcji 0,93 g (2 mmol) 2-[2-(2,4,6-triacetoksy-fenylo)-winylo]-8-acetoksychiloniny (**19**) oraz 1,01 g (8 mmol) K₂CO₃. Produkt reakcji otrzymano w postaci brązowego osadu. Wydajność reakcji wynosiła 93%.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 11.92 (bs, 1H, OH), 10.02 (bs, 1H, OH), 9.65 (bs, 1H, OH), 8.79 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.45 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, winyl), 7.96 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H, winyl), 7.64 – 7.55 (m, 2H), 7.50-7.43 (m, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.53 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6), δ : 154.07, 150.56, 148.35, 148.28, 143.97, 141.88, 133.57, 129.33, 128.51, 127.89, 120.97, 118.85, 118.80, 116.80, 115.84, 115.37, 109.12.

LR-MS (ESI): 318.24 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, ($\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_4$; obliczono 295.08).

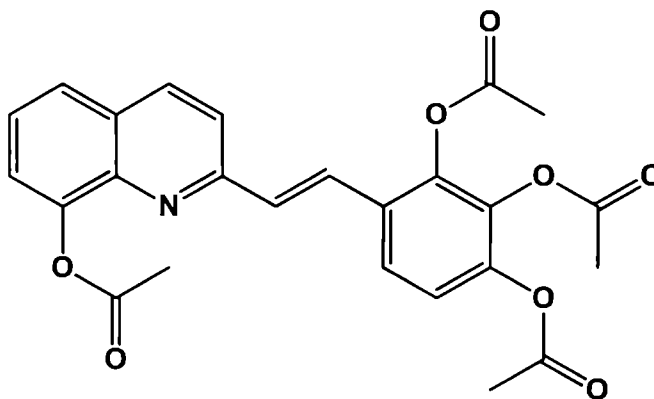
Analiza elementarna: C, 69.15; H, 4.44; N, 4.74; O, 21.67, ($\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_4$; obliczono C, 68.78; H, 4.23; N, 4.52; O, 21.90).

Czystość HPLC: 97,87%.

Temperatura topnienia: 279° C (rozkład).

cLogP: 2.77.

(E)-2-[2-(2,3,4-triacetoksyfenylo)winylo]-8-acetoksychinolina (21)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury opisanej w punkcie 5.2.1.A, używając do reakcji 0,4 g (2,5 mmol) 8-hydroksychinaldyny oraz 0,770 g (5 mmol) aldehydu 2,3,4-trihydroksybenzoesowego. Produkt reakcji otrzymano w postaci białego osadu, który krystalizowano z etanolu. Wydajność reakcji wynosiła 88%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ : 8.44 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.97 – 7.85 (m, 3H), 7.71 (d, J = 16.3 Hz, 1H, winyl), 7.62 – 7.49 (m, 3H), 7.36 – 7.31 (m, 1H), 2.47 (s, 3H, CH_3), 2.44 (s, 3H, CH_3), 2.35 (s, 3H, CH_3), 2.31 (s, 3H, CH_3).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6), δ : 169.69, 168.60, 168.43, 167.65, 155.10, 147.57, 143.69, 142.04, 140.76, 137.40, 135.70, 131.95, 128.89, 128.61, 126.71, 126.64, 126.16, 124.27, 122.22, 121.94, 121.86, 21.08, 20.85, 20.59, 20.32.

LR-MS (ESI): 466.03 $[\text{M}+2\text{H}]^+$, ($\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{NO}_8$; obliczono 463.13).

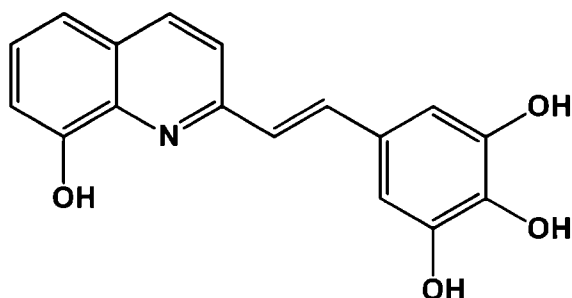
Analiza elementarna: C, 64.87; H, 4.24; N, 3.12; O, 27.78, (C₂₅H₂₁NO₈; obliczono C, 64.79; H, 4.57; N, 3.02; O, 27.62).

Czystość HPLC: 98,64%.

Temperatura topnienia: 194° C.

cLogP: 2.04.

(E)-2-[2-(3,4,5-trihydroksyfenylo)winylo]-8-hydroksychinolina (22)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury opisanej w punkcie 5.2.1.A, używając do reakcji 0,4 g (2,5 mmol) 8-hydroksychinaldyny oraz 0,86 g (5 mmol) aldehydu 3,4,5-trihydroksybenzoesowego. Po odparowaniu bezwodnika octowego stosowano ogólne procedury opisane w punkcie 5.2.1.C, używając do reakcji 1,14 g (9 mmol) węgla potasu. Produkt reakcji otrzymano w postaci ceglasto-czerwonego osadu. Wydajność reakcji wynosiła 9%.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 11.92 (bs, 1H, OH), 10.02 (bs, 1H, OH), 9.65 (bs, 1H, OH), 8.79 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.45 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, winyl), 7.96 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H, winyl), 7.64 – 7.55 (m, 2H), 7.50 - 7.43 (m, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.53 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 154.07, 150.56, 148.35, 148.28, 143.97, 141.88, 133.57, 129.33, 128.51, 127.89, 120.97, 118.85, 118.80, 116.80, 115.84, 115.37, 109.12.

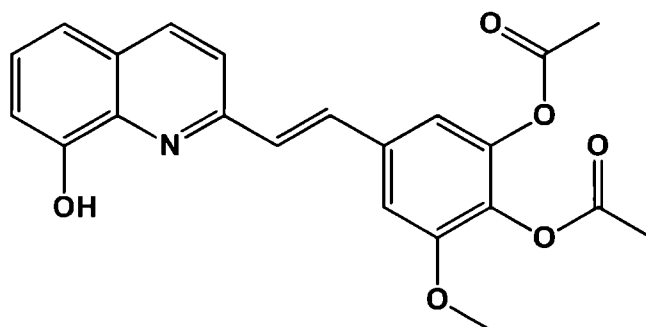
LR-MS (ESI): 318.20 [M+Na]⁺, (C₁₇H₁₃NO₄; obliczono 295.08).

Czystość HPLC: 96,45%.

Temperatura topnienia: 281° C (rozkład) (lit. 195° C [155]).

cLogP: 2.77.

(E)-2-[2-(3,4-diacetoksy-5-metoksyfenylo)winylo]-8-hydroksychinolina (23)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury opisanej w punkcie 5.2.1.A, używając do reakcji 0,40 g (2,5 mmol) 8-hydroksychinaldyny oraz 0,84 g (5 mmol) aldehydu 3,4,-dihydroksy-5-metoksybenzoesowego. Produkt reakcji otrzymano w postaci jasnożółtego osadu, który krystalizowano z etanolu. Wydajność reakcji wynosiła 72%.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 8.44 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J* = 10.6, 4.9 Hz, 2H), 7.79 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, winyl), 7.58 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.51 (ddd, *J* = 18.0, 5.2, 1.5 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 2.32 (s, 3H, CH₃), 2.30 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 169.88, 168.69, 168.05, 155.57, 152.79, 147.53, 143.85, 140.88, 137.29, 135.14, 133.85, 132.29, 130.23, 128.74, 126.34, 122.31, 121.22, 114.79, 109.28, 56.87, 21.23, 20.81.

LR-MS (ESI): 395.70 [M+2H]⁺, (C₂₂H₁₉NO₆; obliczono 393.12).

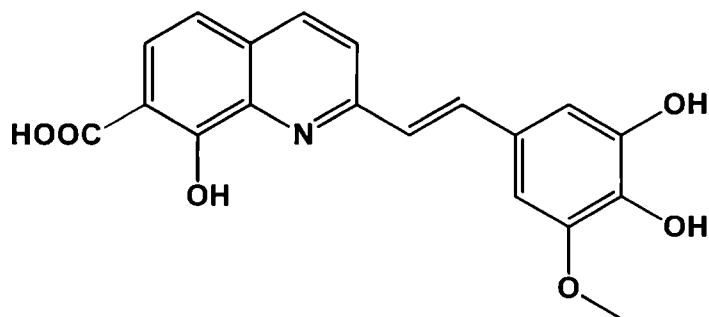
Analiza elementarna: C, 67.02; H, 4.52; N, 3.24; O, 24.79, (C₂₂H₁₉NO₆; obliczono C, 67.17; H, 4.87; N, 3.56; O, 24.40).

Czystość HPLC: 96,65%.

Temperatura topnienia: 172° C.

cLogP: 2.93.

(E)-2-[2-(3,4-dihydroksy-5-metoksyfenylo)winylo]-8-hydroksy-7-karboksychinolina (24)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury opisanej w punkcie 5.2.1.A, używając do reakcji 0,40 g (2 mmol) 8-hydroksy-7-karboksychinaldyny oraz 0,67 g (4 mmol) aldehydu 3,4,-dihydroksy-5-metoksybenzoesowego. Po odparowaniu bezwodnika octowego do mieszaniny poreakcyjnej dodano 3 M H₂SO₄ i ogrzewano jeszcze przez 3 godziny w 100°C. Mieszaninę po ochłodzeniu do 0°C neutralizowano 6 M NaOH, wytrącony osad przesączono, przemyto wodą i krystalizowano z etanolu. Otrzymano bordowy osad z wydajnością 50%.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 8.70 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, winyl), 7.93 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, winyl), 7.40 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 17.6 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H, OCH₃).

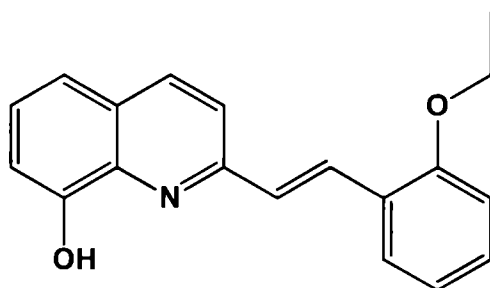
¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 171.44, 157.02, 153.80, 149.05, 146.47, 143.36, 142.24, 138.35, 132.19, 130.77, 128.07, 126.17, 121.42, 118.74, 116.23, 113.68, 110.38, 104.13, 56.31.

Czystość HPLC: 93,82%.

Temperatura topnienia: 235° C (lit. 215-217° C [112]).

cLogP: 4.16.

(E)-2-[2-(2-etoksyfenylo)winylo]-8-hydroksychinolina (25)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury opisanej w punkcie 5.2.1.B, używając do reakcji 0,40 g (2,5 mmol) 8-hydroksychinaldyny oraz 0,75 g (5 mmol) aldehydu 2-etoksybenzoesowego. Surowy produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej, jako eluent stosowano układ octan etylu/heksan w stosunku 1:4. Otrzymano produkt w postaci żółtego osadu z wydajnością 57%.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 9.53 (s, 1H, OH), 8.28 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, winyl), 7.78 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.72 (t, *J* = 4.1, 2.1 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, winyl), 7.42 – 7.30 (m, 3H), 7.12 – 7.06 (m, 2H), 7.02 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.17 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH₂-etoksy), 1.46 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃-etoksy).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 157.12, 154.48, 153.38, 138.69, 136.92, 130.37, 130.13, 129.53, 128.50, 128.14, 127.41, 125.44, 121.13, 120.94, 118.09, 113.02, 111.79, 64.15, 15.13.

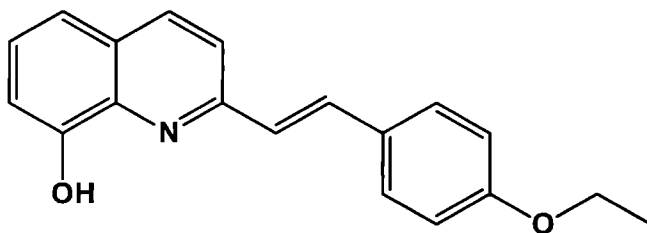
EI-HRMS: 291.12606 (C₁₉H₁₇NO₂; obliczono 291.12593).

Czystość HPLC: 90,83%.

Temperatura topnienia: 100° C.

cLogP: 5.22.

(*E*)-2-[2-(4-etoksyfenylo)winylo]-8-hydroksychinolina (26)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury opisanej w punkcie 5.2.1.B, używając do reakcji 0,40 g (2,5 mmol) 8-hydroksychinaldyny oraz 0,75 g (5 mmol) aldehydu 4-etoksybenzoesowego. Surowy produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej, jako eluent stosowano układ octan etylu/heksan w stosunku 1:4. Otrzymano produkt w postaci żółtego osadu z wydajnością 20%.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 8.37 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.87 – 7.82 (m, 2H), 7.77 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H, winyl), 7.68 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.57 – 7.47 (m, 2H), 7.30

(d, $J = 16.3$ Hz, 1H, winyl), 6.99 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.13 – 4.04 (q, 2H, CH₂-etoksy), 1.35 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH₃-etoksy).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ : 191.71, 159.52, 154.28, 153.28, 138.60, 136.83, 134.61, 132.28, 129.44, 129.11, 127.96, 127.31, 126.06, 121.25, 118.02, 115.29, 111.56, 64.20, 15.10.

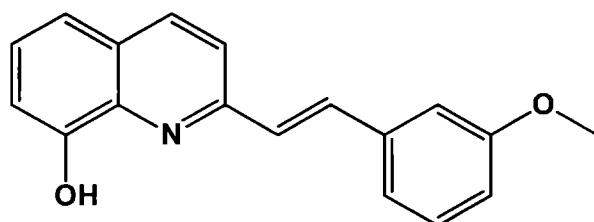
EI-HRMS: 291.12481 (C₁₉H₁₇NO₂; obliczono 291.12593).

Czystość HPLC: 97,18%.

Temperatura topnienia: 130° C.

cLogP: 5.22.

(*E*)-2-[2-(3-metoksyfenylo)winylo]-8-hydroksychinolina (27)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury opisanej w punkcie 5.2.1.B, używając do reakcji 0,40 g (2,5 mmol) 8-hydroksychinaldyny oraz 0,68 g (5 mmol) aldehydu 3-metoksybenzoesowego. Surowy produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej, jako eluent stosowano układ octan etylu/heksan w stosunku 1:2. Otrzymano produkt w postaci żółtego osadu z wydajnością 54%.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ : 9.55 (bs, 1H, OH), 8.30 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H, winyl), 7.78 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H, winyl), 7.40 – 7.34 (m, 3H), 7.32 – 7.28 (m, 2H), 7.10 (dd, $J = 7.0, 1.8$ Hz, 1H), 6.94 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H, OCH₃).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ : 160.15, 153.82, 153.42, 138.63, 138.42, 136.98, 134.76, 130.37, 128.76, 128.17, 127.47, 121.45, 120.23, 118.04, 115.05, 112.46, 111.59, 55.59.

LR-MS (ESI): 302.42 [M+Na+2H]⁺, (C₁₈H₁₅NO₂; obliczono 277.11).

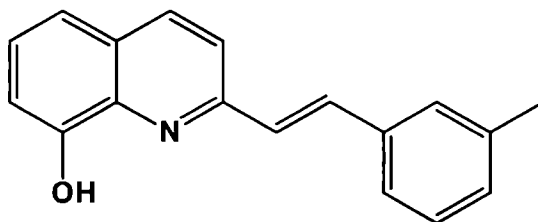
Analiza elementarna: C, 77.61; H, 4.96; N, 5.26; O, 11.18, (C₁₈H₁₅NO₂; obliczono C, 77.96; H, 5.45; N, 5.05; O, 11.54).

Czystość HPLC: 98,78%.

Temperatura topnienia: 115°C.

cLogP: 4.69.

(E)-2-[2-(3-metylofenylo)winylo]-8-hidroksychinolina (28)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury opisanej w punkcie 5.2.1.B, używając do reakcji 0,4 g (2,5 mmol) 8-hidroksychinaldyny oraz 0,6 g (5 mmol) aldehydu 3-metylobenzoesowego. Surowy produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej, jako eluent stosowano układ octan etylu/heksan w stosunku 1:4. Otrzymano produkt w postaci jasno żółtego osadu z wydajnością 24%.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 9.55 (s, 1H, OH), 8.29 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, winyl), 7.78 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.57 – 7.29 (m, 6H), 7.18 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 7.0, 1.5 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 153.91, 153.40, 138.62, 138.44, 136.96, 136.90, 134.89, 129.79, 129.26, 128.27, 128.14, 127.49, 124.90, 121.42, 118.03, 111.65, 21.48.

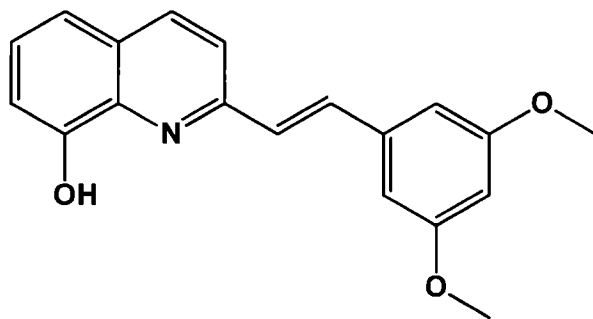
LR-MS (ESI): 263.28 [M+2H]⁺, (C₁₈H₁₅NO; obliczono 261.11).

Czystość HPLC: 99,68%.

Temperatura topnienia: 72°C (rozkład) (lit. 60-61°C [156]).

cLogP: 5.27.

(E)-2-[2-(3,5-dimetoksyfenylo)winylo]-8-hidroksychinolina (29)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury opisanej w punkcie 5.2.1.B, używając do reakcji 0,40 g (2,5 mmol) 8-hidroksychinaldyny oraz 0,83 g (5 mmol) aldehydu 3,5-dimetoksybenzoesowego. Surowy produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej, jako eluent stosowano układ octan etylu/heksan w stosunku 1:4. Otrzymano produkt w postaci żółtego osadu z wydajnością 57%.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ : 9.55 (s, 1H, OH), 8.31 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 16.2 Hz, 1H, winyl), 7.77 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 16.2 Hz, 1H, winyl), 7.44 – 7.32 (m, 2H), 7.13 – 7.05 (m, 1H), 6.90 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 6.51 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 3.82 (s, 6H, OCH₃).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ : 161.41, 161.22, 153.77, 153.43, 138.98, 138.63, 136.99, 134.87, 128.97, 128.18, 127.55, 121.48, 118.03, 111.66, 105.51, 101.41, 55.73.

LR-MS (ESI): 309,47 [M+2H]⁺, (C₁₉H₁₇NO₃; obliczono 307.12).

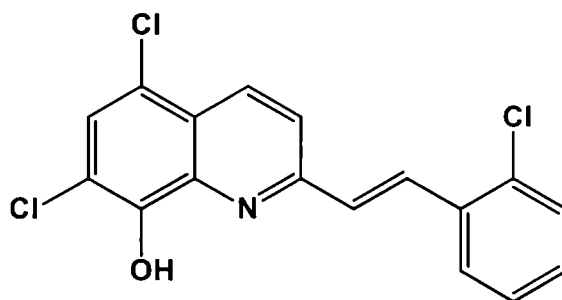
Analiza elementarna: C, 73.93; H, 5.35; N, 4.53, (C₁₉H₁₇NO₃; obliczono C, 74.25; H, 5.58; N, 4.56).

Czystość HPLC: 96.28%.

Temperatura topnienia: 122°C.

cLogP: 4.78.

(E)-2-[2-(2-chlorofenilo)winylo]-5,7-dichloro-8-hydroksychinolina (30)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury opisanej w punkcie 5.2.1.D, używając do reakcji 0,23 g (1 mmol) 5,7-dichloro-8-hydroksychinaldyny oraz 0,56 g (4 mmol) aldehydu 2-chlorobenzoesowego. Produkt reakcji otrzymano w postaci beżowego osadu, który krystalizowano z etanolu. Wydajność reakcji wynosiła 47%.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 8,48 (d, *J*=8,7Hz, 1H), 8,36 (d, *J*=16,2Hz, 1H, winyl), 7,98 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,94 (dd, *J*=7,6; 2,0 Hz, 1H); 7,77 (s, 1H); 7,58-7,50 (m, 2H); 7,47-7,36 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 155.17, 149.33, 139.39, 134.81, 133.99, 133.57, 132.06, 131.14, 130.83, 130.44, 128.27, 128.17, 127.85, 124.37, 123.01, 119.63, 116.28.

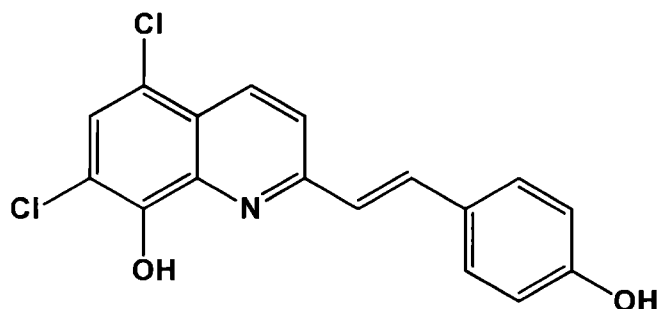
EI-HRMS: 348.98262 (C₁₇H₁₀Cl₃NO; obliczono 348.98262).

Czystość HPLC: 98,74%.

Temperatura topnienia: 205-210°C.

cLogP: 6.74.

(E)-2-[2-(4-hydroksyfenilo)winylo]-5,7-dichloro-8-hydroksychinolina (31)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury opisanej w punkcie 5.2.1.B, używając do reakcji 0,57 g (2,5 mmol) 5,7-dichloro-8-hydroksychinaldyny oraz 0,61 g (5 mmol)

aldehydu 4-hydroksybenzoesowego. Surowy produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej, jako eluent stosowano układ octan etylu/heksan w stosunku 1:4. Otrzymano produkt w postaci beżowego osadu z wydajnością 86%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ : 10.30 (bs, 1H, OH), 9.84 (s, 1H, OH), 8.40 (dd, $J = 1.3$ Hz, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, winyl), 7.86 (dd, $J = 1.2$ Hz, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, winyl), 6.85 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, phenyl).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6), δ : 158.52, 155.67, 148.36, 138.66, 136.53, 132.97, 128.97, 127.14, 126.41, 123.41, 123.19, 122.07, 119.02, 115.73, 115.17.

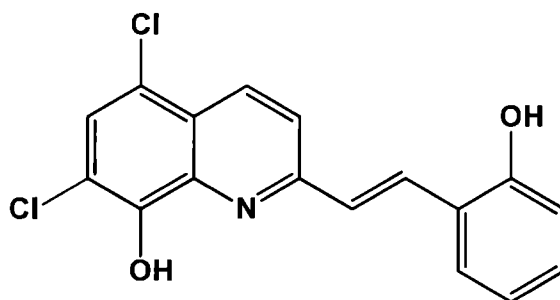
Analiza elementarna: C 61.54, H 3.32, N 4.28, ($\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{NO}_2$; obliczono C 61.47, H 3.34, N 4.22).

Czystość HPLC: 98,52%.

Temperatura topnienia: 198°C (lit. 198°C [110]).

cLogP: 5.36.

(*E*)-2-[2-(2-hydroksyfenylo)winylo]-5,7-dichloro-8-hydroksychinolina (32)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury opisanej w punkcie 5.2.1.B, używając do reakcji 0,57 g (2,5 mmol) 5,7-dichloro-8-hydroksychinaldyny oraz 0,61 g (5 mmol) aldehydu 2-hydroksybenzoesowego. Surowy produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej, jako eluent stosowano układ octan etylu/heksan w stosunku 1:4. Otrzymano produkt w postaci beżowego osadu z wydajnością 87%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ : 10.07 (bs, 1H, OH), 8.43 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.28 – 8.20 (m, 1H), 7.97 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.65 – 7.62 (m, 1H), 7.59 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H, winyl), 7.24 – 7.16 (m, 1H), 6.95 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.90 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 156.74, 156.57, 149.11, 139.35, 133.55, 133.06, 130.56, 129.10, 127.84, 127.22, 123.94, 123.40, 122.19, 119.93, 119.63, 116.66, 116.01.

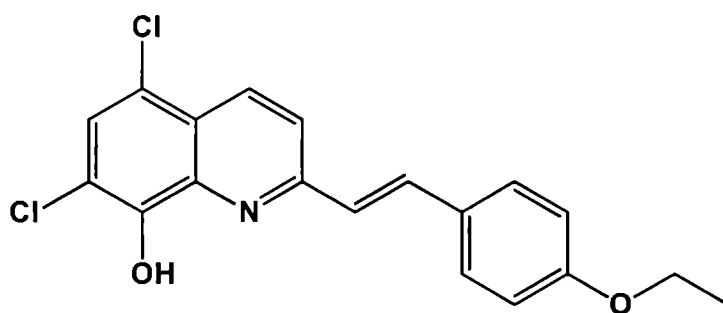
Analiza elementarna: C 61.87, H 3.05, N 4.12, ($\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{NO}_2$; obliczono C 61.47, H 3.34, N 4.22).

Czystość HPLC: 98,10%.

Temperatura topnienia: 141°C (lit. 141°C [110]).

cLogP: 5.36.

(*E*)-2-[2-(4-etoksyfenylo)winylo]-5,7-dichloro-8-hydroksychinolina (33)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury opisanej w punkcie 5.2.1.D, używając do reakcji 0,23 g (1 mmol) 5,7-dichloro-8-hydroksychinaldyny oraz 0,60 g (4 mmol) aldehydu 4-etoksybenzoesowego. Produkt reakcji otrzymano w postaci beżowego osadu, który krystalizowano z etanolu. Wydajność reakcji wynosiła 9%.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 8.43 (d, $J = 8.76$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, winyl), 7.89 (d, $J = 8.81$ Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 8.70$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, winyl), 7.02 (d, $J = 8.73$ Hz, 2H), 4.09 (q, $J = 6.97, 6.95, 6.95$ Hz, 2H, CH_2 -etoksy), 1.36 (t, $J = 6.96, 6.96$ Hz, 3H, CH_3 -etoksy).

^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 159.88, 156.11, 149.02, 139.26, 136.72, 133.68, 129.44, 129.15, 127.15, 124.92, 123.89, 122.79, 119.64, 115.80, 115.38, 100.00, 63.68, 15.11.

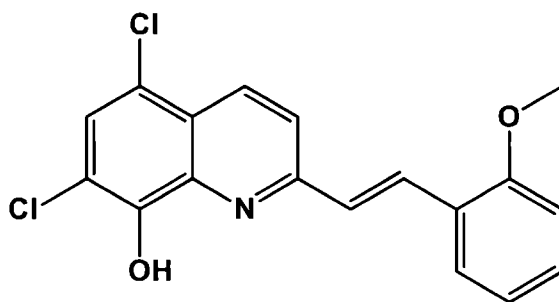
EI-HRMS: 359.04723 ($\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_2$; obliczono 359.04798).

Czystość HPLC: 96.79%.

Temperatura topnienia: 156-158°C.

cLogP: 6.48.

(E)-2-[2-(2-etoksyfenylo)winylo]-5,7-dichloro-8-hydroksychinolina (34)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury opisanej w punkcie 5.2.1.D, używając do reakcji 0,23 g (1 mmol) 5,7-dichloro-8-hydroksychinaldyny oraz 0,60 g (4 mmol) aldehydu 2-etoksybenzoesowego. Produkt reakcji otrzymano w postaci beżowego osadu, który krystalizowano z etanolu. Wydajność reakcji wynosiła 26%.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 8.44 (d, *J* = 8.83 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, winyl), 7.79 (d, *J* = 8.84 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 7.71, 1.53 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, winyl), 7.34 (t, *J* = 7.82, 7.82 Hz, 1H), 7.03 (t, *J* = 7.50, 7.50 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.27 Hz, 1H), 4.18 (q, *J* = 6.96, 6.96, 6.95 Hz, 2H, CH₂-etoksy), 1.56 (t, *J* = 6.97, 6.97 Hz, 3H, CH₃-etoksy).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 157.40, 156.29, 149.13, 139.36, 133.75, 132.51, 130.87, 129.11, 128.55, 127.39, 125.12, 124.06, 122.51, 121.17, 119.64, 116.09, 113.08, 64.21, 15.15.

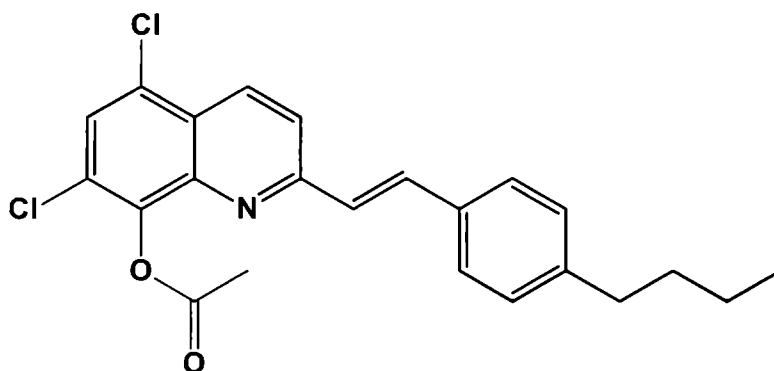
EI-HRMS: 359.04682 (C₁₉H₁₅NO₂; obliczono 359.04798).

Czystość HPLC: 98.24%.

Temperatura topnienia: 100-102°C.

cLogP: 6.48.

(E)-2-[2-(4-butylofenylo)winylo]-5,7-dichloro-8-acetoksychinolina (35)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury opisanej w punkcie 5.2.1.A, używając do reakcji 0,575 g (1 mmol) 5,7-dichloro-8-hydroksychinaldyny oraz 0,810 g (5 mmol) aldehydu 4-butylobenzoesowego. Surowy produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej, jako eluent stosowano układ chloroform/heksan w stosunku 1:3. Otrzymano produkt w postaci żółtego osadu z wydajnością 3%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d), δ: 8.48 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.79 – 7.70 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, winyl), 7.25 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.69 – 2.65 (m, 2H, butylo), 2.63 (s, 3H, CH₃-acetoksy), 1.69-1.61 (m, 2H, butylo), 1.40 (m, 2H), 0.97 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, butylo).

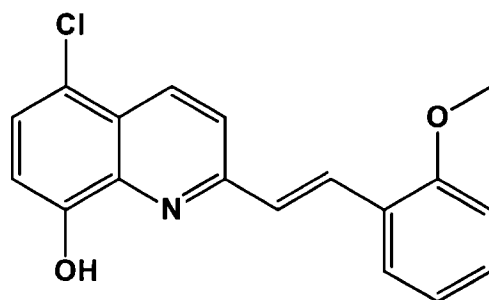
¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 168.54, 157.40, 145.05, 134.53 – 134.37, 133.20, 129.04, 127.87, 126.84, 124.77, 120.77, 35.59, 33.44, 22.38, 20.90, 13.96.

LR-MS (ESI): 371.08 [M-Ac]⁺, (C₂₃H₂₁Cl₂NO₂; obliczono 413.10).

Temperatura topnienia: 101-103°C.

cLogP: 7.69.

(E)-2-[2-(2-etoksyfenylo)winylo]-5-chloro-8-hydroksychinolina (36)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury opisanej w punkcie 5.2.1.D, używając do reakcji 0,19 g (1 mmol) 5-chloro-8-hydroksychinaldyny oraz 0,60 g (4 mmol)

aldehydu 2-etoksybenzoesowego. Surowy produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej, jako eluent stosowano układ octan etylu/heksan w stosunku 1:8. Otrzymano produkt w postaci żółtego osadu z wydajnością 7%.

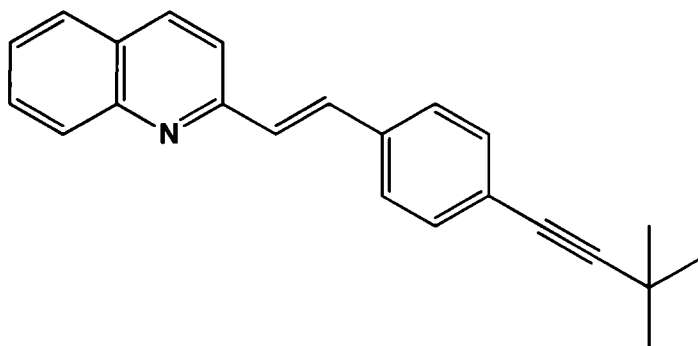
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 9.90 (s, 1H, OH), 8.44 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, winyl), 7.93 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 12.3, 10.7 Hz, 2H), 7.38 – 7.32 (m, 1H), 7.10 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.03 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.19 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, etoksy), 1.47 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, etoksy).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 157.24, 155.25, 153.04, 139.34, 133.39, 131.32, 130.67, 128.90, 128.78, 127.26, 125.29, 125.20, 122.20, 121.16, 119.15, 113.06, 112.14, 64.18, 15.14.

Temperatura topnienia: 56°C.

cLogP: 6.05.

(*E*)-2-{2-[4-(3,3-dimetylo-1-butyń-1-ylo)fenylo]winylo}chinolina (43)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury opisanej w punkcie 5.2.1.A, używając do reakcji 0,353 g (2,5 mmol) chinaldyny oraz 0,930 g (5 mmol) 4-[(3,3-dimetylo-1-butyń-1-ylo)benzaldehydu (**41**). Surowy produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej, jako eluent stosowano układ octan etylu/heksan w stosunku 1:4. Otrzymano produkt w postaci żółtego osadu z wydajnością 60%.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 8.13 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J* = 6.5, 2.7 Hz, 1H), 7.75 – 7.69 (m, 1H), 7.68 – 7.63 (m, 2H), 7.57 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.51 (ddd, *J* = 8.1, 6.9, 1.1 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 1.36 (s, 9H).

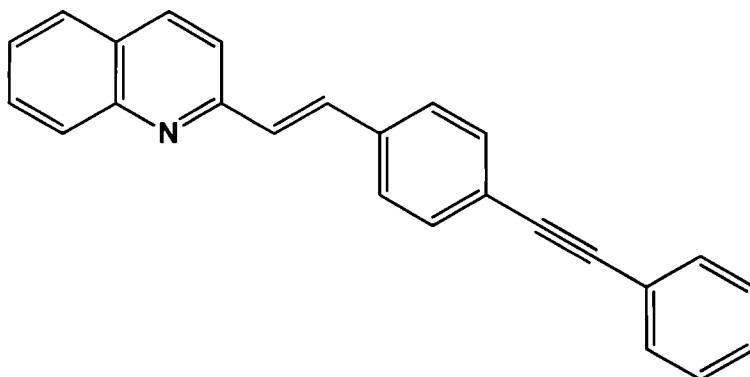
^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6), δ : 155.73, 148.26, 136.21, 135.58, 133.60, 131.85, 129.61, 129.23, 127.72, 126.82, 126.06, 124.23, 119.20, 99.97, 78.88, 30.98, 27.99.

LR-MS (ESI): 312.17 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ($\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}$; obliczono 311.18).

Temperatura topnienia: 153°C.

cLogP: 6.85.

(*E*)-2-[2-(4-benzacetylenofenyl)winylo]chinolina (46)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury opisanej w punkcie 5.2.1.A, używając do reakcji 0,353 g (2,5 mmol) chinaldyny oraz 1,030 g (5 mmol) 4-fenylloetynylobenzaldehydu (**45**). Surowy produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej, jako eluent stosowano dichlorometan. Otrzymano produkt w postaci jasno żółtego osadu z wydajnością 50%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 - d), δ : 8.15 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.77 – 7.71 (m, 1H), 7.67 (dd, J = 13.7, 8.4 Hz, 4H), 7.61 – 7.56 (m, 4H), 7.53 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 16.3 Hz, 1H, winyl), 7.41-7.35 (m, 3H).

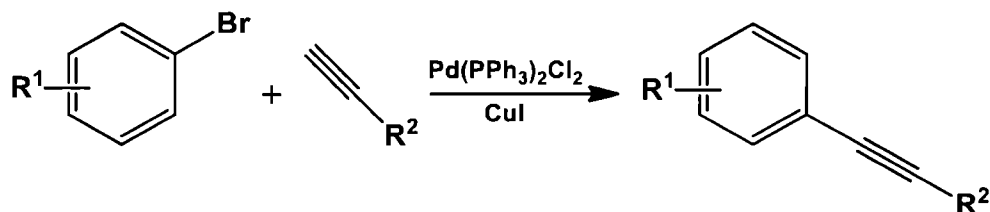
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 - d), δ : 155.70, 148.29, 136.44, 133.65, 132.03, 131.65, 129.83, 129.74, 129.26, 128.39, 127.53, 127.43, 127.20, 126.31, 123.39, 123.23, 119.42, 90.84, 89.46.

LR-MS (ESI): 332.33 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ($\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{N}$; obliczono 331.14).

Temperatura topnienia: 201-203°C.

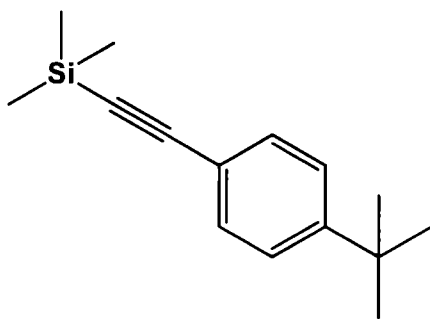
cLogP: 7.36.

5.2.2. Otrzymywanie bliskich analogów terbinafiny i butenafiny, sprzęganie Sonogashiry (37-42, 44, 45).



Do 1,8 mmola bromku arylu dodano 10 mg katalizatora palladowego- $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, 50 mg jodku miedzi (I) oraz 100 mg trifenylofosfiny. Całość rozpuszczono w 3 ml świeżo przedestylowanej trietyloaminy i 1 ml dimetyloformamidu. Przez tak przygotowaną mieszaninę reakcyjną przepuszczono gaz obojętny, a następnie porcjami dodano 2 mmole alkinu terminalnego. Całość mieszano w temperaturze od 50°C do 90°C , w zależności od temperatury wrzenia alkinu terminalnego przez 18 godzin. Po ochłodzeniu mieszaniny poreakcyjnej dodano eteru dietylowego i odsączono grawitacyjnie substancje nieorganiczne. Do przesączu dodano 10 ml 0,1 M kwasu solnego. Mieszaninę ekstrahowano 3 razy eterem dietylowym, połączone warstwy organiczne przemyto stężonym roztworem NaHCO_3 i wodą. Roztwór suszono nad MgSO_4 , po odsączeniu środka suszącego odparowano rozpuszczalnik. Produkt oczyszczano przez krystalizację lub na kolumnie chromatograficznej.

[(4-*tert*-butylofenylo)etynylo]trimetylosilan (37) [157]



Związek otrzymano wg ogólnej procedury, używając do reakcji 0,38 g (1,8 mmol) 4-*tert*-butylobromobenzenu oraz 0,19 g (2 mmol) trimetylosililoacetyleny. Reakcję prowadzono w temperaturze 50°C . Surowy produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej, jako eluent stosowano heksan. Otrzymano produkt w postaci żółtego oleju z wydajnością 50%.

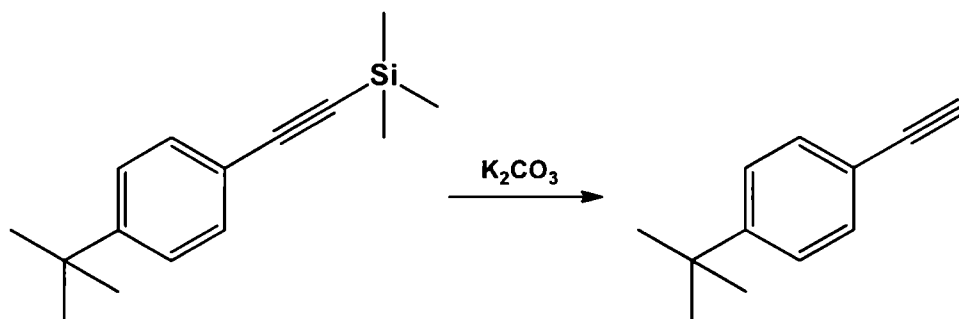
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ : 7.39 (s, 4H), 1.27 (s, 9H), 0.23 (s, 9H).

^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ : 152.20, 131.83, 125.91, 119.78, 105.84, 93.76, 35.01, 31.31, 0.49.

LR-MS (ESI): 231.54 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ($\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{Si}$; obliczono 230,15).

cLogP: 6.46.

4-*tert*-butylofenyloacetylen (38) [157]



0,21 g (0,9 mmol) [(4-*tert*-butylofenyl)etynylo]trimetylosilanu (37) rozpuszczono w 6 ml metanolu i dodano 0,20 g (1,6 mmol) K_2CO_3 . Całość mieszano w temperaturze pokojowej przez 2 h w atmosferze gazu obojętnego. Następnie roztwór zagęszczono do połowy objętości i wytrząsano z 15 ml wody destylowanej, mieszaninę trzykrotnie ekstrahowano eterem dietylowym. Złączone warstwy organiczne przemyto wodą, a następnie solanką i suszono nad MgSO_4 . Odsączono środek suszący i odparowano rozpuszczalnik. Otrzymano żółty olej z wydajnością 99%.

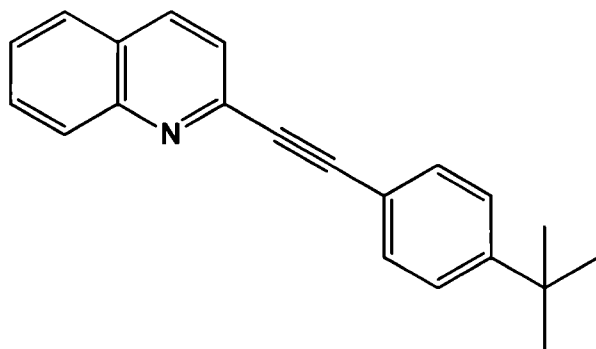
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ : 7.41 (s, 4H), 4.09 (s, 1H), 1.27 (s, 9H).

^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ : 152.10, 131.91, 125.96, 119.32, 84.00, 80.48, 34.97, 31.34.

LR-MS (ESI): 181.35 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, ($\text{C}_{12}\text{H}_{14}$; obliczono 158,11).

cLogP: 4.24.

2-[(4-*tert*-butylofenylo)etynylo]chinolina (39)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury, używając do reakcji 0,41 g (1,8 mmol) 2-bromochinoliny oraz 0,31 g (2 mmol) 4-*tert*-butylofenyloacetyleny. Reakcję prowadzono w temperaturze 70°C. Surowy produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej, jako eluent stosowano heksan. Wstępnie oczyszczony produkt krystalizowano z mieszaniny octanu etylu i heksanu. Otrzymano produkt w postaci kremowego osadu z wydajnością 22%.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 8.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.06 – 7.99 (m, 2H), 7.87 – 7.79 (m, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.69 – 7.65 (m, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 1.31 (s, 9H).

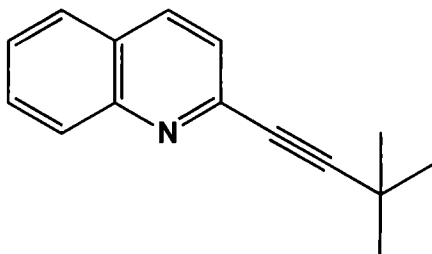
¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 153.03, 148.16, 143.28, 137.14, 132.19, 130.83, 129.04, 128.43, 127.79, 127.31, 126.26, 124.77, 118.76, 89.83, 89.53, 35.16, 31.31.

LR-MS (ESI): 286.41 [M+H]⁺, (C₂₁H₁₉N; obliczono 285.15).

Temperatura topnienia: 99°C.

cLogP: 4.24.

2-(3,3-dimetylobutyn-1-ylo)chinolina (40)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury, używając do reakcji 0,41 g (1,8 mmol) 2-bromochinoliny oraz 0,16 g (2 mmol) 3,3-dimetylo-1-butyneu. Reakcję

prowadzono w temperaturze 50°C. Surowy produkt oczyszczano trzykrotnie na kolumnie chromatograficznej, jako eluent stosowano układ octan etylu/heksan w stosunku 1:4. Otrzymano produkt w postaci kremowego oleju z wydajnością 86%.

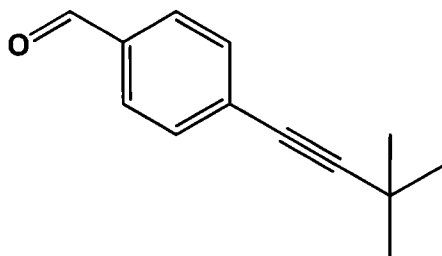
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 8.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.96 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.81 – 7.75 (m, 1H), 7.63 – 7.57 (m, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 1.35 (s, 9H).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 148.02, 143.72, 136.90, 130.60, 128.91, 128.32, 127.43, 124.69, 99.35, 80.28, 30.88, 28.06.

LR-MS (ESI): 210.40 [M+H]⁺, (C₁₅H₁₅N; obliczono 209.12).

cLogP: 4.15.

4-[(3,3-dimetylo)-1-butyn-1-ylo]benzaldehyd (41) [158]



Związek otrzymano wg ogólnej procedury, używając do reakcji 0,33 g (1,8 mmol) aldehydu 4-bromobenzoowego oraz 0,16 g (2 mmol) 3,3-dimetylo-1-butyneu. Reakcję prowadzono w temperaturze 50°C. Produkt reakcji otrzymano w postaci beżowego osadu, który krystalizowano z etanolu. Wydajność reakcji wynosiła 40%.

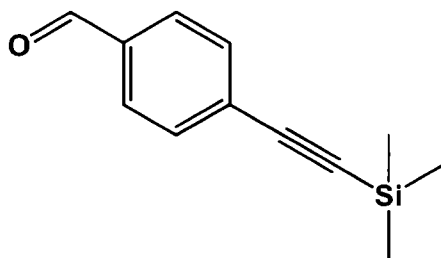
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 10.00 (s, 1H, CHO), 7.91-7.83 (m, 2H), 7.60-7.53 (m, 2H), 1.31 (s, 9H, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 192.92, 135.47, 132.35, 130.02, 129.64, 103.22, 79.03, 30.98, 28.35.

Temperatura topnienia: 99°C.

cLogP: 3.62.

4-((trimetylosilylo)etynylo)benzaldehyd (42)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury, używając do reakcji 0,33 g (1,8 mmol) aldehydu 4-bromobenzoowego oraz 0,19 g (2 mmol) trimetylosililoacetyleny. Reakcję prowadzono w temperaturze 50°C. Produkt reakcji otrzymano w postaci jasno brązowego osadu, który oczyszczano na kolumnie chromatograficznej, jako eluent stosowano mieszaninę chlorek metylenu : heksan w stosunku 1:3. Wydajność reakcji wynosiła 77 %.

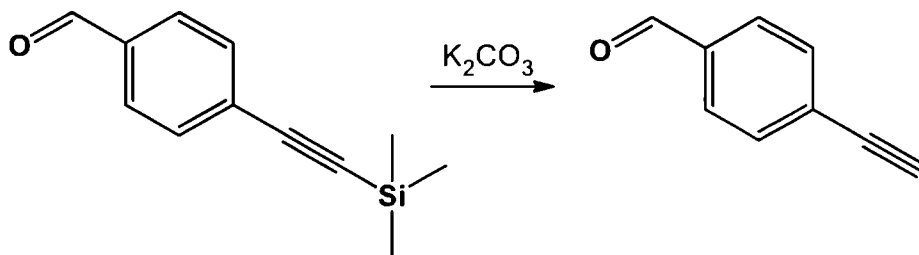
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 10,02 (s, 1H, CHO); 7,90 (d, *J* = 8,55 Hz, 2H, Ar-H); 7,67 (d, *J* = 8,10 Hz, 2H, Ar-H); 0,26 (s, 9H, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 192,34; 136,20; 132,74; 130,04; 127,83; 104,57; 99,21; 0,18.

Temperatura topnienia: 65-69°C (lit. 66°C [159]).

cLogP: 3.99.

4-etynylobenzaldehyd (44)



0,18 g (0,9 mmol) 4-((trimetylosilylo)etynylo)benzaldehydu (42) rozpuszczono w 6 ml metanolu i dodano 0,20 g (1,6 mmol) K₂CO₃. Całość mieszano w temperaturze pokojowej przez 2 h w atmosferze gazu obojętnego. Następnie roztwór zagęszczono do połowy objętości i wytrząsano z 15 ml wody destylowanej, mieszaninę trzykrotnie ekstrahowano eterem dietylowym. Złączone warstwy organiczne przemyto wodą, a następnie solanką i suszono nad MgSO₄. Odsączono

środek suszący i odparowano rozpuszczalnik. Otrzymano żółty olej z wydajnością 95%.

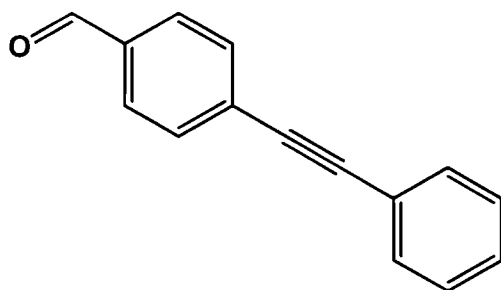
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 10,03 (s, 1H, CHO); 7,92 (d, *J* = 8,46 Hz, 2H, Ar-H); 7,70 (d, *J* = 8,22 Hz, 2H, Ar-H); 4,54 (s, 1H, CH).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 192,96; 136,28; 132,89; 130,04; 128,00; 85,00; 83,16.

Temperatura topnienia: 86° C (lit. 87° C [160]).

cLogP: 1.76.

4-fenylloetynylobenzaldehyd (45)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury, używając do reakcji 0,33 g (1,8 mmol) aldehydu 4-bromobenzoesowego oraz 0,24 g (2 mmol) fenyloacetyleny. Reakcję prowadzono przez 6 godzin w temperaturze 90°C. Produkt reakcji otrzymano w postaci jasno brązowego osadu, który krystalizowano z etanolu. Wydajność reakcji wynosiła 77%.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 10.40 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.70 (d, *J* = 8.10 Hz, 2H), 7.58 (m, 2H), 7.40 (m, 3H).

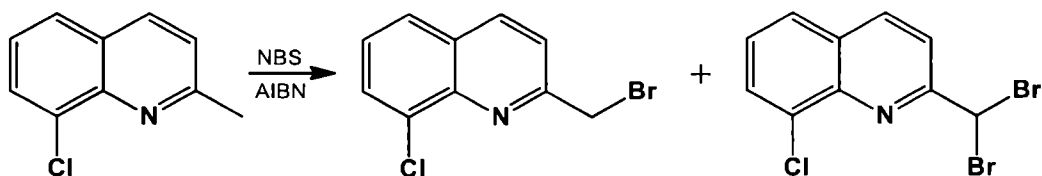
¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 191.41, 135.44, 132.12, 131.81, 129.59, 128.98, 128.49, 122.52, 93.47, 88.53.

Temperatura topnienia: 95-98°C (lit. 96-97°C [159]).

cLogP: 3.37.

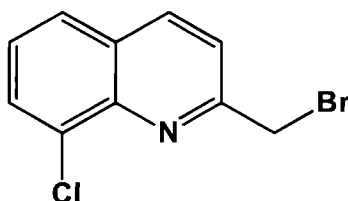
5.2.3. Otrzymywanie 1,2,3-triazoli opartych na pierścieniu chinoliny.

5.2.3.1. Bromowanie 8-chlorochinaldyny (47-48).



0.59 g (3,30 mmol) NBS rozpuszczono w 10 ml CCl_4 , do roztworu dodano 0,53 g (3,00 mmol) 8-chloro-2-metylochinaldyny oraz 25 mg (0,09 mmol) AIBN. Całość ogrzewano w atmosferze gazu obojętnego w 77°C przez 24 h. Mieszaninę poreakcyjną ochłodzono do temperatury pokojowej i przesączono na lejku przemywając porcją CCl_4 . Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymano mieszaninę produktów 2-(bromometylo)-8-chlorochinoliny (**47**) oraz 2,2-(dibromometylo)-8-chlorochinoliny (**48**). Produkty rozdzielano na kolumnie chromatograficznej, jako eluent stosowano układ cykloheksan/chloroform w stosunku 1:1.

2-(bromometylo)-8-chlorochinolina (**47**)



Produkt otrzymano w postaci białych igieł z wydajnością 50%.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 8.51 (d, $J = 8.34$ Hz, 1H), 7.99 (dt, $J = 1.39$, 7.52 Hz, 2H), 7.80 (d, $J = 8.59$ Hz, 1H), 7.58 - 7.66 (m, 1H), 4.91 (s, 2H, CH_2).

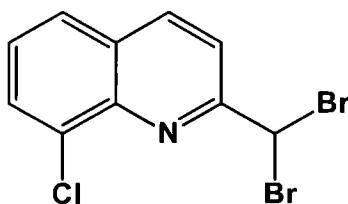
^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 158.67, 143.27, 138.65, 132.51, 130.64, 128.97, 127.88, 127.78, 123.17, 35.48.

LR-MS (ESI): 256.11 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ($\text{C}_{10}\text{H}_7\text{BrClN}$; obliczono 254.94).

Temperatura topnienia: 112°C .

cLogP: 3.59.

2,2-(dibromometylo)-8-chlorochinolina (48)



Produkt otrzymano w postaci białych igieł z wydajnością 20%.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 8.63 (d, *J* = 8.59 Hz, 1H), 8.00 - 8.09 (m, 3H), 7.67 (t, *J* = 7.96 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H, CH).

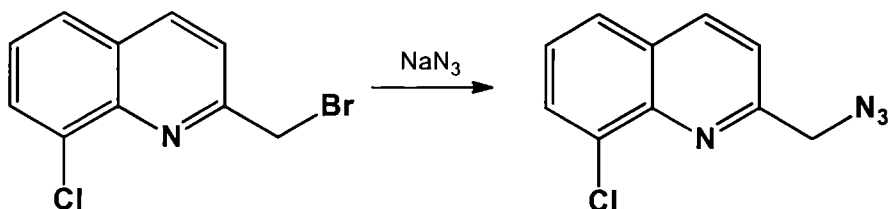
¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 159.3, 142.0, 139.8, 132.7, 131.3, 129.5, 128.7, 127.9, 120.8, 44, 12.

LR-MS (ESI): 330.24 [M-2H]⁺, (C₁₀H₆Br₂ClN; obliczono 332.86).

Temperatura topnienia: 166-167° C.

cLogP: 4.32.

B) Azydkowanie 2-(bromometylo)-8-chlorochinoliny (49)



2-(azydometylo)-8-chlorochinolina (49)

0,51 g (2 mmol) 2-(bromometylo)-8-chlorochinoliny (**47**) rozpuszczono w 15 ml acetonitrylu, do roztworu dodano 0,26 g (4 mmol) NaN₃ oraz 40 mg (0,16 mmol) eteru koronowego 18-korona-6. Całość mieszano w temperaturze pokojowej przez 24 h. Mieszaninę poreakcyjną ochłodzono do temperatury pokojowej i przesączono na lejku. Po odparowaniu rozpuszczalnika surowy produkt krystalizowano z acetonitrylu. Otrzymano produkt w postaci białego osadu z wydajnością 96%.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 8.51 (d, *J* = 8.59 Hz, 1H), 8.00 (dd, *J* = 7.96, 10.23 Hz, 2H), 7.67 (d, *J* = 8.34 Hz, 1H), 7.61 (t, *J* = 7.83 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H, CH₂).

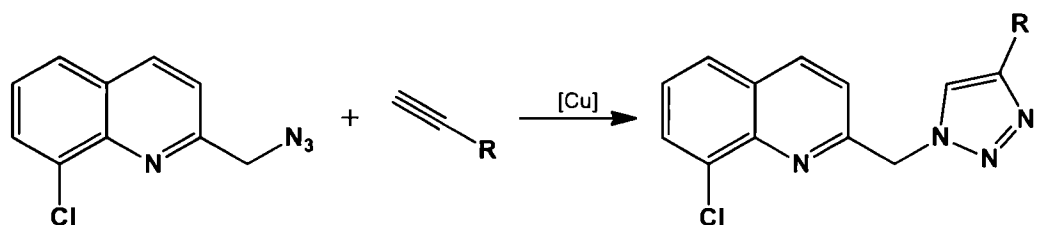
^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ : 158.0, 143.4, 138.4, 132.5, 130.5, 129.0, 127.9, 127.4, 121.7, 54.9.

LR-MS (ESI): 241.24 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, ($\text{C}_{10}\text{H}_7\text{ClN}_4$; obliczono 218.04).

Temperatura topnienia: 39° C.

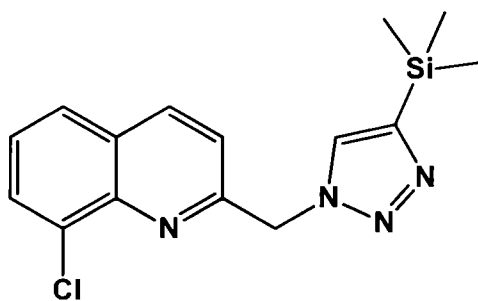
cLogP: 3.93.

C) 1,2,3-triazole (50-57).



0,22 g (1 mmol) 2-(azydometylo)-8-chlorochinoliny rozpuszczono w 6 ml *tert*-butanolu, do roztworu dodano 20 mg (0,1 mmol) askorbinianu sodu. Probówkę zamykano szczelnie aluminiowym kapslem zawierającym septę i przepłukiwano roztwór gazem obojętnym. Za pomocą strzykawki dodawano kroplami 0.2 ml wodnego roztworu $\text{Cu}_2(\text{OAc})_4(\text{H}_2\text{O})_2$ (10 mg, 0.025 mmol), a następnie 2 mmole alkinu terminalnego. Całość mieszano w temperaturze pokojowej przez 16 h. Produkt oczyszczano przez krystalizację lub na kolumnie chromatograficznej.

2-{{4-(trimetylosilylo)-1*H*-1,2,3-triazol-1-ylo}metylo}-8-chlorochinolina (50)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury opisanej w punkcie C, używając do reakcji 0,20 g (2 mmol) trimetylosililoacetyleny. Surowy produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej, jako eluent stosowano układ octan etylu/heksan w stosunku 1:1. Otrzymano produkt w postaci żółtego osadu z wydajnością 57%.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 8.20 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.95 – 7.85 (m, 2H), 7.77 (dd, *J* = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H, CH₂), 0.35 (s, 9H).

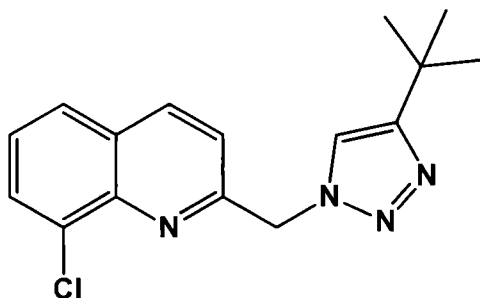
¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 155.64, 143.96, 137.95, 133.71, 130.18, 128.85, 126.92, 126.70, 120.48, 55.48, 1.19.

LR-MS (ESI): 317.24 [M+H]⁺, (C₁₅H₁₇ClN₄Si; obliczono 316.09).

Temperatura topnienia: 91° C.

cLogP: 4.48.

2-[[4-(*tert*-butylo)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]metylo]-8-chlorochinolina (51)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury opisanej w punkcie C, używając do reakcji 0,16 g (2 mmol) 3,3-dimetylo-1-butyneu. Surowy produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej, jako eluent stosowano układ octan etylu/heksan w stosunku 1:1. Otrzymano produkt w postaci żółtego osadu z wydajnością 57%.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 8.19 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.51 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.89 (s, 2H, CH₂), 1.37 (s, 9H).

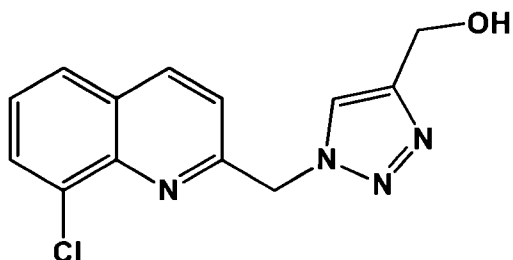
¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 157.16, 156.96, 143.23, 138.66, 132.45, 130.61, 128.99, 127.92, 127.53, 121.62, 121.07, 55.23, 30.92, 30.77.

LR-MS (ESI): 301.30 [M+H]⁺, (C₁₆H₁₇ClN₄; obliczono 300.11).

Temperatura topnienia: 125° C.

cLogP: 3.50.

2-({4-[(hydroksy)metylo]-1*H*-1,2,3-triazol-1-ylo}metylo)-8-chlorochinolina (52)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury opisanej w punkcie C, używając do reakcji 0,11 g (2 mmol) alkoholu propargylowego. Surowy produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej, jako eluent stosowano dichlorometan. Otrzymano produkt w postaci białego osadu z wydajnością 69%.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 8.49 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.99 (dd, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 2H), 7.61 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.96 (s, 2H, CH₂), 5.20 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H, OH), 4.56 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H, CH₂O).

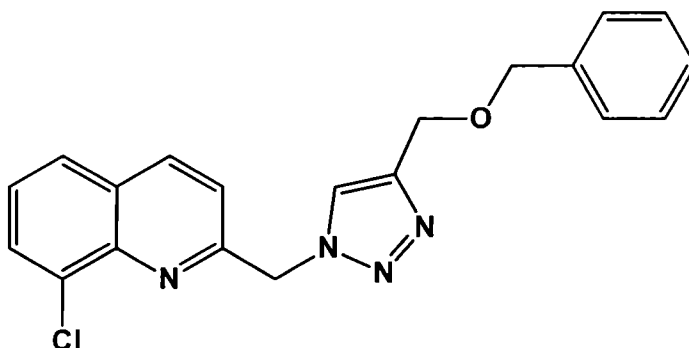
¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 157.21, 148.91, 143.29, 138.74, 132.48, 130.67, 129.00, 127.93, 127.57, 124.31, 121.12, 55.53, 55.44.

LR-MS (ESI): 297.31 [M+Na]⁺, (C₁₃H₁₁ClN₄O; obliczono 374.06).

Temperatura topnienia: 110° C.

cLogP: 0.86.

2-({4-[(benzyloksy)metylo]-1*H*-1,2,3-triazol-1-ylo}metylo)-8-chlorochinolina (53)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury opisanej w punkcie C, używając do reakcji 0,22 g (2 mmol) eteru benzyłowopropargilowego. Surowy produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej, jako eluent stosowano układ

2-butanol/cykloheksan w stosunku 1:6. Otrzymano produkt w postaci białego osadu z wydajnością 81%.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 8.50 (d, *J* = 8.55 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.99 (t, *J* = 8.55 Hz, 2H), 7.61 (t, *J* = 7.78 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.24 Hz, 1H), 7.29 - 7.35 (m, 5H), 5.99 (s, 2H, CH₂), 4.63 (s, 2H), 4.55 (s, 2H).

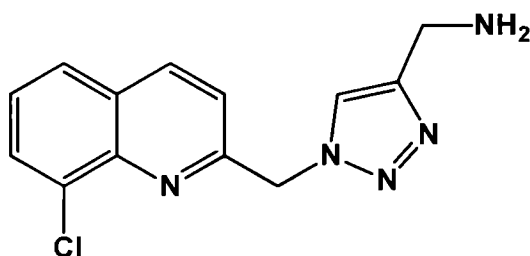
¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 157.3, 150.6, 143.3, 138.7, 132.5, 130.7, 129.0, 127.9, 127.6, 123.4, 121.1, 55.5, 49.1, 37.7.

LR-MS (ESI): 387.73 [M+Na]⁺, (C₂₀H₁₇ClN₄O; obliczono 364.11).

Temperatura topnienia: 89-90° C.

cLogP: 3.06.

2-({4-[(amino)metylo]-1*H*-1,2,3-triazol-1-ylo}metylo)-8-chlorochinolina (54)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury opisanej w punkcie C, używając do reakcji 0,11 g (2 mmol) aminy propargylowej. Surowy produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej, jako eluent stosowano układ 2-butanol/cykloheksan w stosunku 1:6, a następnie metanol. Otrzymano produkt w postaci kremowego osadu z wydajnością 69%.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 8.49 (d, *J* = 8.55 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.96-8.03 (m, 2H), 7.61 (t, *J* = 7.93 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.54 Hz, 1H), 5.94 (s, 2H, CH₂N₃), 3.79 (bs, 2H, NH₂), 3.17 (s, 2H, CH₂NH₂).

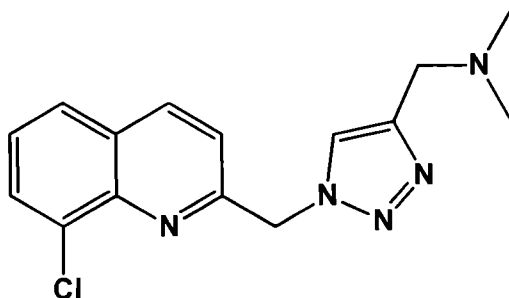
¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 157.3, 150.6, 143.3, 138.7, 132.5, 130.7, 129.0, 127.9, 127.6, 123.4, 121.1, 55.5, 37.7.

LR-MS (ESI): 272.63 [M-H]⁺, (C₁₃H₁₂ClN₅; obliczono 273.08).

Temperatura topnienia: 100-101° C.

cLogP: 0.85.

2-({4-[(*N,N*-dimetyloamino)metylo]-1*H*-1,2,3-triazol-1-ylo}metylo)-8-chlorochinolina (55)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury opisanej w punkcie C, używając do reakcji 0,17 g (2 mmol) *NN*-dimetyloaminy propargylowej. Surowy produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej, jako eluent stosowano metanol. Otrzymano produkt w postaci bursztynowego wosku z wydajnością 70%.

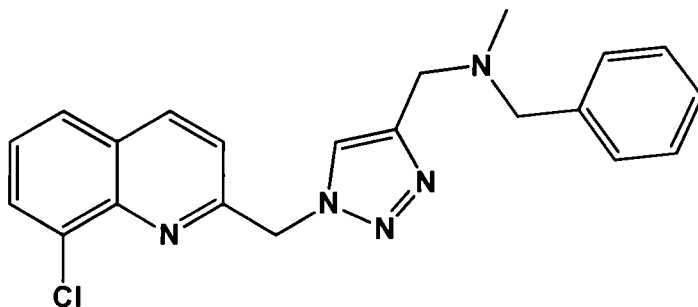
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 8.49 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.65 – 7.56 (m, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H, CH₂), 3.53 (s, 2H, CH₂NMe₂), 2.16 (s, 6H, 2CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 157.24, 144.56, 143.27, 138.69, 132.44, 130.64, 128.99, 127.94, 127.54, 125.36, 120.98, 55.26, 54.11, 45.05.

LR-MS (ESI): 302.43 [M+H]⁺, (C₁₅H₁₆ClN₅; obliczono 301.11).

cLogP: 1.73.

2-({4-[(*N*-benzylo-*N*-metyloamino)metylo]-1*H*-1,2,3-triazol-1-ylo}metylo)-8-chlorochinolina (56)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury opisanej w punkcie C, używając do reakcji 0,32 g (2 mmol) aminy *N*-metylo-*N*-propargylowobenzylowej. Surowy produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej, jako eluent stosowano układ

2-butanol/cykloheksan w stosunku 1:6, a następnie metanol. Otrzymano produkt w postaci bursztynowego wosku z wydajnością 96%.

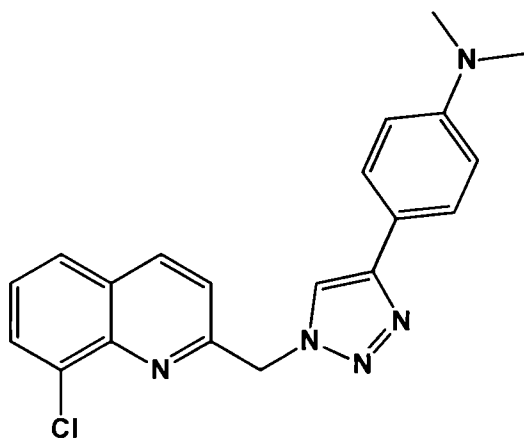
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 8.49 (d, *J* = 8.55 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.97 (dd, 7.93, 11.60 Hz, 2H), 7.60 (t, *J* = 7.78 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.54 Hz, 1H), 7.30-7.35 (m, 5H), 5.99 (s, 2H, CH₂N₃), 3.52 (s, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.09 (s, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 155.55, 145.93, 143.85, 138.66, 138.10, 133.49, 130.26, 129.00, 128.80, 128.31, 128.25, 127.03, 127.00, 126.80, 123.60, 120.33, 61.36, 56.04, 52.01, 42.11.

LR-MS (ESI): 378.96 [M+H]⁺, (C₂₁H₂₀ClN₅; obliczono 377.14).

cLogP: 3.50.

2-({4-[4-(*N,N*-dimetylo)fenylo]-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl}metylo)-8-chlorochinolina (57)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury opisanej w punkcie C, używając do reakcji 0,16 g (2 mmol) *N,N*-dimetylo-4-(prop-2-yn-1-yl)aniliny. Surowy produkt oczyszczano przez krystalizację w octanie etylu. Otrzymano produkt w postaci białego osadu z wydajnością 39%.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 8.55 (s, 1H), 8.50 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.02-7.97 (m, 2H), 7.70 – 7.66 (m, 2H), 7.61 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.81 – 6.76 (m, 2H), 5.99 (s, 2H, CH₂), 2.93 (s, 6H, 2CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 157.16, 150.54, 147.79, 143.30, 138.77, 132.49, 130.66, 129.05, 127.95, 127.57, 126.60, 121.13, 119.06, 112.83, 55.61.

LR-MS (ESI): 386.58 [M+Na]⁺, (C₂₀H₁₈ClN₅; obliczono 363.12).

Temperatura topnienia: 151° C.

cLogP: 4.22.

6. LITERATURA

- [1] "WHO/Cancer." [Online]. Available: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>.
- [2] P. Trouiller, P. Olliaro, E. Torreele, J. Orbinski, R. Laing, N. Ford, "Drug development for neglected diseases: a deficient market and a public-health policy failure.," *Lancet*, vol. 359, no. 9324, pp. 2188–94, Jun. 2002.
- [3] H. W. Murray, J. Pepin, T. B. Nutman, S. L. Hoffman, A. A. F. Mahmoud, "Recent advances: Tropical medicine," *BMJ*, vol. 320, pp. 490–494, 2000.
- [4] M. Szymankiewicz, J. Kowalewski, "Zakażenia wywołane przez grzyby *Candida*. Czynniki predysponujące.," *Mikol. Lek.*, vol. 12, no. 3, pp. 189–192, 2005.
- [5] C. Beck-Sagué, W. R. Jarvis, "Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980-1990. National Nosocomial Infections Surveillance System.," *J. Infect. Dis.*, vol. 167, pp. 1247–1251, 1993.
- [6] D. W. Warnock, "Trends in the epidemiology of invasive fungal infections," *Japanese Journal of Medical Mycology*, vol. 48, pp. 1–12, 2007.
- [7] M. A. Weinstock, B. Gardstein, "Twenty-year trends in the reported incidence of mycosis fungoides and associated mortality," *Am. J. Public Health*, vol. 89, pp. 1240–1244, 1999.
- [8] K. Warzocha, "Diagnostyka i leczenie układowych zakażeń grzybiczych w onkohematologii Diagnosis and treatment of fungal infections in oncohematology," *Onkol. w Prakt. Klin.*, vol. 4, pp. 15–24, 2008.
- [9] M. Nucci, K. A. Marr, "Emerging fungal diseases.," *Clin. Infect. Dis.*, vol. 41, pp. 521-526, 2005.
- [10] N. H. Georgopapadakou, "Antifungals: mechanism of action and resistance, established and novel drugs.," *Curr. Opin. Microbiol.*, vol. 1, pp. 547–557, 1998.
- [11] K. Eggleston, R. Zhang, R. J. Zeckhauser, "The global challenge of antimicrobial resistance: Insights from economic analysis," *Int. J. Environ. Res. Public Health*, vol. 7, pp. 3141–3149, 2010.
- [12] "The 10 x '20 Initiative: pursuing a global commitment to develop 10 new antibacterial drugs by 2020.," *Clin. Infect. Dis.*, vol. 50, no. 8, pp. 1081–3, 2010.
- [13] "WHO/Antimicrobial resistance," 2014. [Online]. Available: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en/>.
- [14] R. B. Silverman, *Chemia organiczna w projektowaniu leków*. Warszawa: Wydawnictwo Naukowo-Techniczne, pp. 165–167, 1992.

- [15] G. D. Wright, "Antibiotic resistance in the environment: A link to the clinic?," *Curr. Opin. Microbiol.*, vol. 13. pp. 589–594, 2010.
- [16] J. Lederberg, E. M. Lederberg, "Replica plating and indirect selection of bacterial mutants.," *J. Bacteriol.*, vol. 63, no. 3, pp. 399–406, 1952.
- [17] E. Y. Furuya, F. D. Lowy, "Antimicrobial-resistant bacteria in the community setting.," *Nat. Rev. Microbiol.*, vol. 4, no. 1, pp. 36–45, 2006.
- [18] E. W. Tiemersma, S. L. A. M. Bronzwaer, O. Lyytikäinen, J. E. Degener, P. Schrijnemakers, N. Bruinsma, J. Monen, W. Witte, H. Grundmann, H. Mittermayer, W. Koller, H. Goossens, E. Hendrickx, B. Markova, S. Kalenic, A. Tambic-Andrasevic, P. Urbaskova, D. Monnet, P. Naaber, O. Lyytikäinen, A. Nissinen, H. Aubry-Damon, P. Courvalin, U. Buchholz, W. Witte, N. Legakis, G. Vatopoulos, M. Füzi, D. O'Flanagan, O. Murphy, K. Kristinsson, R. Raz, G. Cornaglia, P. D'Ancona, R. Hemmer, M. Borg, A. De Neeling, E. Tiemersma, A. Hoiby, E. Bjørnløw, W. Hryniewicz, M. Caniça, I. Codita, M. Gubina, J. Kolman, L. Langsadt, F. Baquero, J. Campos, B. Liljequist, A. Johnson, M. Whale, "Methicillin-resistant staphylococcus aureus in Europe, 1999-2002," *Emerg. Infect. Dis.*, vol. 10, pp. 1627–1634, 2004.
- [19] I. N. Okeke, R. Laxminarayan, Z. A. Bhutta, A. G. Duse, P. Jenkins, T. F. O'Brien, A. Pablos-Mendez, K. P. Klugman, "Antimicrobial resistance in developing countries. Part I: recent trends and current status.," *Lancet Infect. Dis.*, vol. 5, pp. 481–493, 2005.
- [20] M. L. Cohen, "Epidemiology of Drug Resistance: Implications for a Post--Antimicrobial Era," *Science*, vol. 257, no. 5073, pp. 1050–1055, 1992.
- [21] S. Harbarth, M. H. Samore, "Antimicrobial resistance determinants and future control," *Emerging Infectious Diseases*, vol. 11. pp. 794–801, 2005.
- [22] A. Srinivasan, J. L. Lopez-Ribot, A. K. Ramasubramanian, "Overcoming antifungal resistance.," *Drug Discov. Today. Technol.*, vol. 11, pp. 65–71, 2014.
- [23] J. L. Xie, E. J. Polvi, T. Shekhar-Guturja, L. E. Cowen, "Elucidating drug resistance in human fungal pathogens.," *Future Microbiol.*, vol. 9, no. 4, pp. 523–42, 2014.
- [24] "WHO's first global report on antibiotic resistance reveals serious, worldwide threat to public health," 2014. [Online]. Available: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amr-report/en/>.
- [25] "WHO/Tuberculosis," 2015. [Online]. Available: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/>.
- [26] J. O'Neill, "Review on Antimicrobial Resistance: Tackling drug - resistant infections globally," 2014. [Online]. Available: [http://amr-review.org/sites/default/files/AMR_Review_Paper - Tackling a crisis for the health and wealth of nations_1.pdf](http://amr-review.org/sites/default/files/AMR_Review_Paper_-_Tackling_a_crisis_for_the_health_and_wealth_of_nations_1.pdf).
- [27] "WHO/Fact sheets." [Online]. Available: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/en/#H>.

- [28] S. Basavaraj, G. V. Betageri, "Can formulation and drug delivery reduce attrition during drug discovery and development—review of feasibility, benefits and challenges," *Acta Pharm. Sin. B*, vol. 4, no. 1, pp. 3–17, 2014.
- [29] I. Kola, J. Landis, "Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates?," *Nat. Rev. Drug Discov.*, vol. 3, pp. 711–715, 2004.
- [30] Patrick G., *Chemia leków. Krótkie wykłady*. Wydawnictwo Naukowe PWN, pp. 87-190, 2004.
- [31] D. J. Hazuda, P. Felock, M. Witmer, A. Wolfe, K. Stillmock, J. A. Grobler, A. Espeseth, L. Gabryelski, W. Schleif, C. Blau, M. D. Miller, "Inhibitors of strand transfer that prevent integration and inhibit HIV-1 replication in cells.," *Science*, vol. 287, pp. 646–650, 2000.
- [32] R. Musiol, "Quinoline-based HIV integrase inhibitors.," *Curr. Pharm. Des.*, vol. 19, no. 10, pp. 1835–1849, 2013.
- [33] B. E. Evans, K. E. Rittle, M. G. Bock, R. M. DiPardo, R. M. Freidinger, W. L. Whitter, G. F. Lundell, D. F. Veber, P. S. Anderson, "Methods for drug discovery: development of potent, selective, orally effective cholecystokinin antagonists," *J. Med. Chem.*, vol. 31, no. 12, pp. 2235–2246, 1988.
- [34] M. A. Johnson, G. M. Maggiora, *Concepts and Applications of Molecular Similarity*. John Wiley & Sons, 1990.
- [35] A. Patchett, R. Nargund, "Bibliographic Information: Chapter 26 - Privileged structures - an update.," *Annu. Rep. Med. Chem.*, pp. 1997–1998, 2000.
- [36] L. Costantino, D. Barlocco, "Privileged structures as leads in medicinal chemistry.," *Curr. Med. Chem.*, vol. 13, pp. 65–85, 2006.
- [37] D. M. Schnur, M. A. Hermsmeier, A. J. Tebben, "Are target-family-privileged substructures truly privileged?," *J. Med. Chem.*, vol. 49, pp. 2000–2009, 2006.
- [38] R. W. DeSimone, K. S. Currie, S. A. Mitchell, J. W. Darrow, D. A. Pippin, "Privileged structures: applications in drug discovery," *Comb Chem High Throughput Screen*, vol. 7, pp. 473–494, 2004.
- [39] C. D. Duarte, E. J. Barreiro, C. A. M. Fraga, "Privileged structures: a useful concept for the rational design of new lead drug candidates.," *Mini Rev. Med. Chem.*, vol. 7, pp. 1108–1119, 2007.
- [40] M. E. Welsch, S. A. Snyder, B. R. Stockwell, "Privileged scaffolds for library design and drug discovery," *Current Opinion in Chemical Biology*, vol. 14. pp. 347-361, 2010.
- [41] J. F. Austin, D. W. C. MacMillan, "Enantioselective organocatalytic indole alkylations. Design of a new and highly effective chiral amine for iminium catalysis," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 124, pp. 1172–1173, 2002.

- [42] P. J. Hajduk, M. Bures, J. Praestgaard, S. W. Fesik, "Privileged molecules for protein binding identified from NMR-based screening," *J. Med. Chem.*, vol. 43, pp. 3443-3447, 2000.
- [43] K. A. Jacobson, Y. C. Kim, B. F. King, "In search of selective P2 receptor ligands: Interaction of dihydropyridine derivatives at recombinant rat P2X2 receptors," *J. Auton. Nerv. Syst.*, vol. 81, pp. 152-157, 2000.
- [44] K. C. Nicolaou, J. A. Pfefferkorn, A. J. Roecker, G. Q. Cao, S. Barluenga, H. J. Mitchell, "Natural product-like combinatorial libraries based on privileged structures. 1. General principles and solid-phase synthesis of benzopyrans," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 122, pp. 9939-9953, 2000.
- [45] V. R. Solomon, H. Lee, "Quinoline as a privileged scaffold in cancer drug discovery," *Curr. Med. Chem.*, vol. 18, pp. 1488-1508, 2011.
- [46] R. Musiol, T. Magdziarz, A. Kurczyk, "Quinoline scaffold as a privileged substructure in antimicrobial drugs," *Sci. Against Microb. Pathog. Commun. Curr. Res. Technol. Adv.*, pp. 72-83, 2011.
- [47] J. Polanski, A. Kurczyk, A. Bak, R. Musiol, "Privileged Structures - Dream or Reality: Preferential Organization of Azanaphthalene Scaffold," *Curr. Med. Chem.*, vol. 19, no. 13, pp. 1921-1945, 2012.
- [48] U. Petersen, *Quinolone antibiotics: the development of moxifloxacin.*, Analogue-B. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co, pp. 315-370, 2006.
- [49] R. Musiol, "Does nature prefer privileged structures? Focus on quinoline alkaloids," *Curr. Top. Med. Chem.*, accepted, 2015.
- [50] C. Biot, "Ferroquine: A New Weapon in the Fight Against Malaria," *Curr. Med. Chem. - Anti-Infective Agents*, vol. 3, pp. 135-147, 2004.
- [51] K. L. Burgoine, G. Bancone, F. Nosten, "The reality of using primaquine.," *Malar. J.*, vol. 9, p. 376, 2010.
- [52] L. Wu, D. Guo, H. Li, J. Hackett, G. X. Yan, Z. Jiao, C. Antzelevitch, J. C. Shryock, L. Belardinelli, "Role of late sodium current in modulating the proarrhythmic and antiarrhythmic effects of quinidine," *Hear. Rhythm*, vol. 5, pp. 1726-1734, 2008.
- [53] J. Wiesner, R. Ortmann, H. Jomaa, M. Schlitzer, "New antimalarial drugs.," *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, vol. 42, no. 43, pp. 5274-93, 2003.
- [54] J. H. Edgcomb, J. Arnold, E. H. Yount, A. S. Alving, L. Eichelberger, G. M. Jeffery, D. Eyles, M. D. Young, "Primaquine, SN 13272, a new curative agent in vivax malaria; a preliminary report.," *J. Natl. Malar. Soc.*, vol. 9, pp. 285-292, 1950.
- [55] A. R. Butler, S. Khan, E. Ferguson, "A brief history of malaria chemotherapy," *J. R. Coll. Physicians Edinb.*, vol. 40, pp. 172-177, 2010.

- [56] R. J. Davidson, I. Davis, B. M. Willey, K. Rizg, S. Bolotin, V. Porter, J. Polsky, N. Daneman, A. McGeer, P. Yang, D. Scolnik, R. Rowsell, O. Imas, M. S. Silverman, "Antimalarial therapy selection for quinolone resistance among *Escherichia coli* in the absence of quinolone exposure, in tropical South America.," *PLoS One*, vol. 3, no. 7, p. e2727, 2008.
- [57] M. Foley, L. Tilley, "Quinoline antimalarials: Mechanisms of action and resistance," *Int. J. Parasitol.*, vol. 27, pp. 231–240, 1997.
- [58] K. C. Kain, G. D. Shanks, J. S. Keystone, "Malaria chemoprophylaxis in the age of drug resistance. I. Currently recommended drug regimens.," *Clin. Infect. Dis.*, vol. 33, pp. 226–234, 2001.
- [59] R. G. Ridley, "Medical need, scientific opportunity and the drive for antimalarial drugs.," *Nature*, vol. 415, pp. 686–693, 2002.
- [60] J. C. Chang C, Lin-Hua T, "Studies on a new antimalarial compound: pyronaridine," *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, vol. 86, no. 1, pp. 7–10, 1992.
- [61] "Pyramax H-W-2319," 2012. [Online]. Available: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/document_listing/document_listing_000344.jsp&mid=.
- [62] M. I. Andersson, A. P. MacGowan, "Development of the quinolones.," *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 51 Suppl 1, pp. 1–11, 2003.
- [63] A. M. Emmerson, A. M. Jones, "The quinolones: decades of development and use.," *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 51 Suppl 1, pp. 13–20, 2003.
- [64] D. E. King, R. Malone, S. H. Lilley, "New classification and update on the quinolone antibiotics," *Am. Fam. Physician*, vol. 61, pp. 2741–2748, 2000.
- [65] W. Kostkowski, *Farmakologia: podstawy farmakoterapii: podręcznik dla studentów medycyny i lekarzy*. Warszawa: Wydawnictwo Medyczne, 2001.
- [66] R. J. O'Brien, "Development of fluoroquinolones as first-line drugs for tuberculosis-at long last!," *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 168, no. 11, pp. 1266–8, 2003.
- [67] R. C. Owens, P. G. Ambrose, "Antimicrobial safety: focus on fluoroquinolones.," *Clin. Infect. Dis.*, vol. 41 Suppl 2, pp. S144–S157, 2005.
- [68] O. Tabarrini, S. Massari, V. Cecchetti, "6-desfluoroquinolones as HIV-1 Tat-mediated transcription inhibitors.," *Future Med. Chem.*, vol. 2, pp. 1161–1180, 2010.
- [69] C. Mugnaini, S. Pasquini, F. Corelli, "The 4-Quinolone-3-Carboxylic Acid Motif as a Multivalent Scaffold in Medicinal Chemistry," *Curr. Med. Chem.*, vol. 16, no. 14, pp. 1746–1767, 2009.

- [70] B. Heiniger, G. Gakhar, K. Prasain, D. H. Hua, T. A. Nguyen, "Second-generation substituted quinolines as anticancer drugs for breast cancer," *Anticancer Res.*, vol. 30, pp. 3927–3932, 2010.
- [71] I. A. Khan, S. Siddiqui, S. Rehmani, S. U. Kazmi, S. H. Ali, "Fluoroquinolones inhibit HCV by targeting its helicase," *Antivir. Ther.*, vol. 17, pp. 467–476, 2012.
- [72] T. Efferth, Y.-J. Fu, Y.-G. Zu, G. Schwarz, V. S. B. Konkimalla, M. Wink, "Molecular target-guided tumor therapy with natural products derived from traditional Chinese medicine.," *Curr. Med. Chem.*, vol. 14, pp. 2024–2032, 2007.
- [73] "Topotecan - DB01030." [Online]. Available: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB01030>.
- [74] "Irinotecan - DB00762." [Online]. Available: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00762>.
- [75] B. L. Staker, K. Hjerrild, M. D. Feese, C. A. Behnke, A. B. Burgin, L. Stewart, "The mechanism of topoisomerase I poisoning by a camptothecin analog.," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 99, no. 24, pp. 15387–92, 2002.
- [76] W. Bokkel-Huinink, M. Gore, J. Carmichael, A. Gordon, J. Malfetano, I. Hudson, C. Broom, C. Scarabelli, N. Davidson, M. Spaczynski, G. Bolis, H. Malmström, R. Coleman, S. C. Fields, J. F. Heron, "Topotecan versus paclitaxel for the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer," *J. Clin. Oncol.*, vol. 15, pp. 2183–2193, 1997.
- [77] J. Von Pawel, J. H. Schiller, F. A. Shepherd, S. Z. Fields, J. P. Kleisbauer, N. G. Chrysson, D. J. Stewart, P. I. Clark, M. C. Palmer, A. Depierre, J. Carmichael, J. B. Krebs, G. Ross, S. R. Lane, R. Gralla, "Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer," *J. Clin. Oncol.*, vol. 17, pp. 658–667, 1999.
- [78] S. Kummar, A. Chen, J. Ji, Y. Zhang, J. M. Reid, M. Ames, L. Jia, M. Weil, G. Speranza, A. J. Murgo, R. Kinders, L. Wang, R. E. Parchment, J. Carter, H. Stotler, L. Rubinstein, M. Hollingshead, G. Melillo, Y. Pommier, W. Bonner, J. E. Tomaszewski, J. H. Doroshow, "Phase I study of PARP inhibitor ABT-888 in combination with topotecan in adults with refractory solid tumors and lymphomas," *Cancer Res.*, vol. 71, pp. 5626–5634, 2011.
- [79] T. Lesimple, L. Riffaud, D. Frappaz, M. Ben Hassel, D. Gédouin, J. O. Bay, C. Linassier, A. Hamlat, G. Piot, M. Fabbro, S. Saïkali, B. Carsin, Y. Guégan, "Topotecan in combination with radiotherapy in unresectable glioblastoma: A phase 2 study," *J. Neurooncol.*, vol. 93, pp. 253–260, 2009.
- [80] P. N. Lara, R. Natale, J. Crowley, H. J. Lenz, M. W. Redman, J. E. Carleton, J. Jett, C. J. Langer, J. Philip Kuebler, S. R. Dakhil, K. Chansky, D. R. Gandara, "Phase III trial of irinotecan/cisplatin compared with etoposide/cisplatin in extensive-stage small-cell lung cancer: Clinical and pharmacogenomic results from SWOG S0124," *J. Clin. Oncol.*, vol. 27, pp. 2530–2535, 2009.

- [81] D. C. Bodurka, C. Levenback, J. K. Wolf, J. Gano, J. T. Wharton, J. J. Kavanagh, D. M. Gershenson, "Phase II trial of irinotecan in patients with metastatic epithelial ovarian cancer or peritoneal cancer," *J. Clin. Oncol.*, vol. 21, pp. 291–297, 2003.
- [82] P. N. Munster, A. I. Daud, "Preclinical and clinical activity of the topoisomerase I inhibitor, karenitecin, in melanoma," *Expert Opinion on Investigational Drugs*, vol. 20, pp. 1565–1574, 2011.
- [83] "Liposome Encapsulated SN38 (LE-SN38) in Patients With Advanced Cancer." [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00046540>.
- [84] S. D. Knight, N. D. Adams, J. L. Burgess, A. M. Chaudhari, M. G. Darcy, C. A. Donatelli, J. I. Luengo, K. A. Newlander, C. A. Parrish, L. H. Ridgers, M. A. Sarpong, S. J. Schmidt, G. S. Van Aller, J. D. Carson, M. A. Diamond, P. A. Elkins, C. M. Gardiner, E. Garver, S. A. Gilbert, R. R. Gontarek, J. R. Jackson, K. L. Kershner, L. Luo, K. Raha, C. S. Sherk, C. M. Sung, D. Sutton, P. J. Tummino, R. J. Wegrzyn, K. R. Auger, D. Dhanak, "Discovery of GSK2126458, a highly potent inhibitor of PI3K and the mammalian target of rapamycin," *ACS Med. Chem. Lett.*, vol. 1, pp. 39–43, 2010.
- [85] S. K. Rabindran, C. M. Discafani, E. C. Rosfjord, M. Baxter, M. B. Floyd, J. Golas, W. A. Hallett, B. D. Johnson, R. Nilakantan, E. Overbeek, M. F. Reich, R. Shen, X. Shi, H. R. Tsou, Y. F. Wang, A. Wissner, "Antitumor activity of HKI-272, an orally active, irreversible inhibitor of the HER-2 tyrosine kinase," *Cancer Res.*, vol. 64, pp. 3958–3965, 2004.
- [86] A. Wissner, T. S. Mansour, "The development of HKI-272 and related compounds for the treatment of cancer," *Archiv der Pharmazie*, vol. 341, pp. 465–477, 2008.
- [87] N. Zhang, B. Wu, N. Eudy, Y. Wang, F. Ye, D. Powell, A. Wissner, L. R. Feldberg, S. C. Kim, R. Mallon, E. D. Kovacs, L. Toral-Barza, C. A. Kohler, "MEK (MAPKK) inhibitors. Part 2: Structure-activity relationships of 4-anilino-3-cyano-6,7-dialkoxyquinolines," *Bioorganic Med. Chem. Lett.*, vol. 11, pp. 1407–1410, 2001.
- [88] D. Berger, M. Dutia, D. Powell, B. Wu, A. Wissner, D. H. Boschelli, M. B. Floyd, N. Zhang, N. Torres, J. Levin, X. Du, D. Wojciechowicz, C. Discafani, C. Kohler, S. C. Kim, L. R. Feldberg, K. Collins, R. Mallon, "Synthesis and evaluation of 4-anilino-6, 7-dialkoxy-3-quinolinecarbonitriles as inhibitors of kinases of the Ras-MAPK signaling cascade," *Bioorganic Med. Chem. Lett.*, vol. 13, pp. 3031–3034, 2003.
- [89] "DrugBank." [Online]. Available: <http://www.drugbank.ca/>.
- [90] Y. Song, H. Xu, W. Chen, P. Zhan, X. Liu, "8-Hydroxyquinoline: a privileged structure with a broad-ranging pharmacological potential," *Med. Chem. Commun.*, vol. 6, no. 1, pp. 61–74, 2015.
- [91] P. Hutinel, "The treatment of fruit particularly winter pears with a quinoline derivative," *Rev. Viticult.*, vol. 56, pp. 127–129, 1922.

- [92] A. Meyer, "The utilization of organic coloring materials and 8-hydroxyquinoline in combating cryptogamic diseases of the vine," *Rev. Viticult.*, vol. 77, pp. 117–120, 1932.
- [93] J. P. Phillips, "The Reactions Of 8-Quinolinol," *Chem. Rev.*, vol. 56, no. 2, pp. 271–297, 1956.
- [94] A.-Y. Shen, S.-N. Wu, C.-T. Chiu, "Synthesis and Cytotoxicity Evaluation of Some 8-Hydroxyquinoline Derivatives," *J. Pharm. Pharmacol.*, vol. 51, no. 5, pp. 543–548, 1999.
- [95] "Chloroxine - DB01243." [Online]. Available: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB01243>.
- [96] "Clioquinol - DB04815." [Online]. Available: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB04815>.
- [97] "Nitroxoline - DB01422." [Online]. Available: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB01422>.
- [98] A. Sobke, M. Klinger, B. Hermann, S. Sachse, S. Nietzsche, O. Makarewicz, P. M. Keller, W. Pfister, E. Straubea, "The urinary antibiotic 5-nitro-8-hydroxyquinoline (nitroxoline) reduces the formation and induces the dispersal of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms by chelation of iron and zinc," *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 56, pp. 6021–6025, 2012.
- [99] H. Jiang, J. E. Taggart, X. Zhang, D. M. Benbrook, S. E. Lind, W.-Q. Ding, "Nitroxoline (8-hydroxy-5-nitroquinoline) is more a potent anti-cancer agent than clioquinol (5-chloro-7-iodo-8-quinoline).," *Cancer Lett.*, vol. 312, no. 1, pp. 11–7, 2011.
- [100] P. A. Adlard, R. A. Cherny, D. I. Finkelstein, E. Gautier, E. Robb, M. Cortes, I. Volitakis, X. Liu, J. P. Smith, K. Perez, K. Laughton, Q.-X. Li, S. A. Charman, J. A. Nicolazzo, S. Wilkins, K. Deleva, T. Lynch, G. Kok, C. W. Ritchie, R. E. Tanzi, R. Cappai, C. L. Masters, K. J. Barnham, A. I. Bush, "Rapid restoration of cognition in Alzheimer's transgenic mice with 8-hydroxy quinoline analogs is associated with decreased interstitial Abeta.," *Neuron*, vol. 59, no. 1, pp. 43–55, 2008.
- [101] M. Cazzola, M. G. Matera, J. Lötvall, "Ultra long-acting beta 2-agonists in development for asthma and chronic obstructive pulmonary disease.," *Expert Opin. Investig. Drugs*, vol. 14, pp. 775–783, 2005.
- [102] K. Mekouar, J. F. Mouscadet, D. Desmaële, F. Subra, H. Leh, D. Savouré, C. Auclair, J. d'Angelo, "Styrylquinoline derivatives: a new class of potent HIV-1 integrase inhibitors that block HIV-1 replication in CEM cells.," *J. Med. Chem.*, vol. 41, pp. 2846–2857, 1998.
- [103] R. Musiol, J. Jampilek, V. Buchta, L. Silva, H. Niedbala, B. Podeszwa, A. Palka, K. Majerz-Maniecka, B. Oleksyn, and J. Polanski, "Antifungal properties of new series of quinoline derivatives.," *Bioorg. Med. Chem.*, vol. 14, no. 10, pp. 3592–3598, 2006.

- [104] R. Musiol, W. Kowalczyk, "Azole Antimycotics - a Highway to New Drugs or a Dead End?," *Curr. Med. Chem.*, vol. 19, pp. 1378–1388, 2012.
- [105] H. Hof, "Is there a serious risk of resistance development to azoles among fungi due to the widespread use and long-term application of azole antifungals in medicine?," *Drug Resist. Updat.*, vol. 11, pp. 25–31, 2008.
- [106] M. J. M. Darkes, L. J. Scott, K. L. Goa, "Terbinafine: A review of its use in onychomycosis in adults," *Am. J. Clin. Dermatol.*, vol. 4, pp. 39–65, 2003.
- [107] B. Favre, N. S. Ryder, "Characterization of squalene epoxidase activity from the dermatophyte *Trichophyton rubrum* and its inhibition by terbinafine and other antimycotic agents," *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 40, pp. 443–447, 1996.
- [108] M. Veen, C. Lang, "Interactions of the ergosterol biosynthetic pathway with other lipid pathways," *Biochem. Soc. Trans.*, vol. 33, pp. 1178–1181, 2005.
- [109] R. Musiol, M. Serda, S. Hensel-Bielowka, J. Polanski, "Quinoline-based antifungals," *Curr. Med. Chem.*, vol. 17, no. 18, pp. 1960–73, 2010.
- [110] R. Musiol, J. Jampilek, J. E. Nycz, M. Pesko, J. Carroll, K. Kralova, M. Vejsova, J. O'Mahony, A. Coffey, A. Mrozek, J. Polanski, "Investigating the activity spectrum for ring-substituted 8-hydroxyquinolines," *Molecules*, vol. 15, no. 1, pp. 288–304, 2010.
- [111] R. Musiol, M. Serda, S. Hensel-Bielowka, J. Polanski, "Quinoline-based antifungals," *Curr. Med. Chem.*, vol. 17, pp. 1960–1973, 2010.
- [112] F. Zouhiri, J. F. Mouscadet, K. Mekouar, D. Desmaële, D. Savouré, H. Leh, F. Subra, M. Le Bret, C. Auclair, J. D'Angelo, "Structure-activity relationships and binding mode of styrylquinolines as potent inhibitors of HIV-1 integrase and replication of HIV-1 in cell culture," *J. Med. Chem.*, vol. 43, pp. 1533–1540, 2000.
- [113] F.-S. Chang, W. Chen, C. Wang, C.-C. Tzeng, Y.-L. Chen, "Synthesis and antiproliferative evaluations of certain 2-phenylvinylquinoline (2 styrylquinoline) and 2-furanylvinylnquinoline derivatives," *Bioorg. Med. Chem.*, vol. 18, no. 1, pp. 124–33, 2010.
- [114] R. Musiol, B. Podeszwa, J. Finster, H. Niedbala, J. Polanski, "An Efficient Microwave-Assisted Synthesis of Structurally Diverse Styrylquinolines," *Monatshefte für Chemie - Chem. Mon.*, vol. 137, no. 9, pp. 1211–1217, 2006.
- [115] E. J. Ariëns, "Stereochemistry: A source of problems in medicinal chemistry," *Med. Res. Rev.*, vol. 6, no. 4, pp. 451–466, 1986.
- [116] P. Zbiorowa, *Metody spektroskopowe i ich zastosowanie do identyfikacji związków organicznych*, WNT. Warszawa: WNT, 2000.
- [117] S. Perea, T. F. Patterson, "Antifungal resistance in pathogenic fungi," *Clin. Infect. Dis.*, vol. 35, pp. 1073–1080, 2002.

- [118] R. Musiol, D. Tabak, H. Niedbala, B. Podeszwa, J. Jampilek, K. Kralova, J. Dohnal, J. Finster, A. Mencil, J. Polanski, "Investigating biological activity spectrum for novel quinoline analogues 2: hydroxyquinolinecarboxamides with photosynthesis-inhibiting activity.," *Bioorg. Med. Chem.*, vol. 16, no. 8, pp. 4490–9, Apr. 2008.
- [119] O. Jandourek, M. Dolezal, J. Kunes, V. Kubicek, P. Paterova, M. Pesko, V. Buchta, K. Kralova, J. Zitko, "New potentially active pyrazinamide derivatives synthesized under microwave conditions.," *Molecules*, vol. 19, no. 7, pp. 9318–38, 2014.
- [120] W. Cieslik, R. Musiol, J. E. Nycz, J. Jampilek, M. Vejsova, M. Wolff, B. Machura, J. Polanski, "Contribution to investigation of antimicrobial activity of styrylquinolines.," *Bioorg Med Chem*, vol. 20, no. 24, pp. 6960–8, 2012.
- [121] R. Musiol, J. Jampilek, K. Kralova, D. R. Richardson, D. Kalinowski, B. Podeszwa, J. Finster, H. Niedbala, A. Palka, J. Polanski, "Investigating biological activity spectrum for novel quinoline analogues.," *Bioorg. Med. Chem.*, vol. 15, no. 3, pp. 1280–8, 2007.
- [122] B. Podeszwa, H. Niedbala, J. Polanski, R. Musiol, D. Tabak, J. Finster, K. Serafin, M. Milczarek, J. Wietrzyk, S. Boryczka, W. Mol, J. Jampilek, J. Dohnal, D. S. Kalinowski, D. R. Richardson, "Investigating the antiproliferative activity of quinoline-5,8-diones and styrylquinolinecarboxylic acids on tumor cell lines.," *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, vol. 17, no. 22, pp. 6138–41, 2007.
- [123] R. A. Finch, M. Liu, S. P. Grill, W. C. Rose, R. Loomis, K. M. Vasquez, Y. Cheng, A. C. Sartorelli, "Triapine (3-aminopyridine-2-carboxaldehyde- thiosemicarbazone): A potent inhibitor of ribonucleotide reductase activity with broad spectrum antitumor activity.," *Biochem. Pharmacol.*, vol. 59, pp. 983–991, 2000.
- [124] J. J. Knox, S. J. Hotte, C. Kollmannsberger, E. Winquist, B. Fisher, E. A. Eisenhauer, "Phase II study of Triapine in patients with metastatic renal cell carcinoma: a trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC IND.161).," *Invest. New Drugs*, vol. 25, pp. 471–477, 2007.
- [125] A. Mrozek-Wilczkiewicz, D. S. Kalinowski, R. Musiol, J. Finster, A. Szurko, K. Serafin, M. Knas, S. K. Kamalapuram, Z. Kovacevic, J. Jampilek, A. Ratuszna, J. Rzeszowska-Wolny, D. R. Richardson, J. Polanski, "Investigating the anti-proliferative activity of styrylazanaphthalenes and azanaphthalenediones.," *Bioorg. Med. Chem.*, vol. 18, no. 7, pp. 2664–71, 2010.
- [126] H. Brenner, M. Kloor, C. P. Pox, "Colorectal cancer.," *Lancet*, vol. 383, no. 9927, pp. 1490–502, Apr. 2014.
- [127] J. Didkowska, U. Wojciechowska, "Nowotwory złośliwe w Polsce w 2011 roku," *Cent. Onkol. – Inst.*, 2013.
- [128] G. Drewa, T. Ferenc, *Genetyka medyczna. Podręcznik dla studentów*. Wrocław: Elsevier Urban & Partner, pp. 148–152, 2011.

- [129] A. J. Levine, J. Momand, C. A. Finlay, "The p53 tumour suppressor gene.," *Nature*, vol. 351, pp. 453–456, 1991.
- [130] J. Gao, D. R. Richardson, "The potential of iron chelators of the pyridoxal isonicotinoyl hydrazone class as effective antiproliferative agents, IV: The mechanisms involved in inhibiting cell-cycle progression," *Blood*, vol. 98, pp. 842–850, 2001.
- [131] D. S. Kalinowski, Y. Yu, P. C. Sharpe, M. Islam, Y. T. Liao, D. B. Lovejoy, N. Kumar, P. V. Bernhardt, D. R. Richardson, "Design, synthesis, and characterization of novel iron chelators: Structure-activity relationships of the 2-benzoylpyridine thiosemicarbazone series and their 3-nitrobenzoyl analogues as potent antitumor agents," *J. Med. Chem.*, vol. 50, pp. 3716–3729, 2007.
- [132] J. McMurry, *Chemia organiczna tom 3*. Warszawa: PWN, pp. 539–548, 2004.
- [133] C.-S. Huang, W.-L. Ho, W.-S. Lee, M.-T. Sheu, Y.-J. Wang, S.-H. Tu, R.-J. Chen, J.-S. Chu, L.-C. Chen, C.-H. Lee, H. Tseng, Y.-S. Ho, C.-H. Wu, "SP1-regulated p27/Kip1 gene expression is involved in terbinafine-induced human A431 cancer cell differentiation: an in vitro and in vivo study.," *Biochem. Pharmacol.*, vol. 75, no. 9, pp. 1783–96, 2008.
- [134] M. A. Pfaller, "Antifungal drug resistance: Mechanisms, epidemiology, and consequences for treatment," *Am. J. Med.*, vol. 125, 2012.
- [135] R. Chinchilla, C. Nájera, "The Sonogashira reaction: A booming methodology in synthetic organic chemistry," *Chem. Rev.*, vol. 107, pp. 874–922, 2007.
- [136] A. Elangovan, Y. H. Wang, T. I. Ho, "Sonogashira coupling reaction with diminished homocoupling," *Org. Lett.*, vol. 5, pp. 1841–1844, 2003.
- [137] K. Ikegashira, Y. Nishihara, K. Hirabayashi, A. Mori, T. Hiyama, "Copper(i) salt promoted homo-coupling reaction of organosilanes," *Chem. Commun.*, pp. 1039-1040, 1997.
- [138] M. Nowosielski, M. Hoffmann, L. S. Wyrwicz, P. Stepniak, D. M. Plewczynski, M. Lazniewski, K. Ginalski, L. Rychlewski, "Detailed mechanism of squalene epoxidase inhibition by terbinafine.," *J. Chem. Inf. Model.*, vol. 51, no. 2, pp. 455-62, 2011.
- [139] E. Snelders, R. A. G. Huis In't Veld, A. J. M. M. Rijs, G. H. J. Kema, W. J. G. Melchers, P. E. Verweij, "Possible environmental origin of resistance of *Aspergillus fumigatus* to medical triazoles," *Appl. Environ. Microbiol.*, vol. 75, pp. 4053–4057, 2009.
- [140] D. J. Sheehan, C. A. Hitchcock, C. M. Sibley, "Current and emerging azole antifungal agents," *Clin. Microbiol. Rev.*, vol. 12, pp. 40–79, 1999.
- [141] R. C. Moellering, J. R. Graybill, J. E. McGowan, L. Corey, "Antimicrobial resistance prevention initiative-an update: Proceedings of an expert panel on resistance," *Am. J. Infect. Control*, vol. 35, 2007.

- [142] X.-L. Wang, K. Wan, C.-H. Zhou, "Synthesis of novel sulfanilamide-derived 1,2,3-triazoles and their evaluation for antibacterial and antifungal activities," *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 45, pp. 4631–4639, 2010.
- [143] J. Hou, X. Liu, J. Shen, G. Zhao, P. G. Wang, "The impact of click chemistry in medicinal chemistry," *Expert Opin. Drug Discov.*, vol. 7, pp. 489–501, 2012.
- [144] K. D. Thomas, A. V. Adhikari, N. S. Shetty, "Design, synthesis and antimicrobial activities of some new quinoline derivatives carrying 1,2,3-triazole moiety," *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 45, pp. 3803–3810, 2010.
- [145] S. G. Agalave, S. R. Maujan, V. S. Pore, "Click chemistry: 1,2,3-triazoles as pharmacophores," *Chem. - An Asian J.*, vol. 6, pp. 2696–2718, 2011.
- [146] N. Boechat, M. D. L. G. Ferreira, L. C. S. Pinheiro, A. M. L. Jesus, M. M. M. Leite, C. C. S. Júnior, A. C. C. Aguiar, I. M. De Andrade, and A. U. Krettli, "New compounds hybrids 1H-1,2,3-triazole-quinoline against plasmodium falciparum," *Chem. Biol. Drug Des.*, vol. 84, pp. 325–332, 2014.
- [147] K. Karthik Kumar, S. Prabu Seenivasan, V. Kumar, T. Mohan Das, "Synthesis of quinoline coupled [1,2,3]-triazoles as a promising class of anti-tuberculosis agents," *Carbohydr. Res.*, vol. 346, no. 14, pp. 2084–90, 2011.
- [148] R. Huisgen, "1,3-Dipolar Cycloadditions. Past and Future," *Angew. Chemie Int. Ed. English*, vol. 2, no. 10, pp. 565–598, 1963.
- [149] V. V Rostovtsev, L. G. Green, V. V Fokin, K. B. Sharpless, "A stepwise huisgen cycloaddition process: copper(I)-catalyzed regioselective 'ligation' of azides and terminal alkynes," *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, vol. 41, no. 14, pp. 2596–9, 2002.
- [150] C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, "Peptidotriazoles on solid phase: [1,2,3]-triazoles by regiospecific copper(i)-catalyzed 1,3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides," *J. Org. Chem.*, vol. 67, no. 9, pp. 3057–64, 2002.
- [151] L. Zhang, X. Chen, P. Xue, H. H. Y. Sun, I. D. Williams, K. B. Sharpless, V. V Fokin, G. Jia, "Ruthenium-catalyzed cycloaddition of alkynes and organic azides," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 127, no. 46, pp. 15998–9, 2005.
- [152] H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, "Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions," *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, vol. 40, no. 11, pp. 2004–2021, 2001.
- [153] S. Arai, M. Ishikura, T. Yamagishi, "Synthesis of polycyclic azonia-aromatic compounds by photo-induced intramolecular quaternization: Azonia derivatives of benzo[c]phenanthrene, [5]helicene and [6]helicene," *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, no. 9, pp. 1561–1568, 1998.
- [154] R. Zamboni, M. Belley, E. Champion, L. Charette, R. DeHaven, R. Frenette, J. Y. Gauthier, T. R. Jones, S. Leger, "Development of a novel series of styrylquinoline compounds as high-affinity leukotriene D4 receptor antagonists:

- synthetic and structure-activity studies leading to the discovery of 3-[[[3-[2-(7-chloro-2-quinolinyl)-(E)-ethenyl]phenyl]][[3-(dimethyl," *J. Med. Chem.*, vol. 35, no. 21, pp. 3832–3844, 1992.
- [155] F. Mao, J. Yan, J. Li, X. Jia, H. Miao, Y. Sun, L. Huang, X. Li, "New multi-target-directed small molecules against Alzheimer's disease: a combination of resveratrol and clioquinol," *Org. Biomol. Chem.*, vol. 12, no. 31, pp. 5936–44, 2014.
- [156] J. P. Phillips, R. L. Elbinger, L. L. Merritt, "Preparation of Some Substituted 8-Hydroxy- and 8-Methoxyquinolines," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 71, no. 12, pp. 3986-3988, 1949.
- [157] C. C. Leznoff, B. Suchozak, "Octaarylethynyl and octaarylbutadiynyl phthalocyanines," *Can. J. Chem.*, vol. 79, no. 5–6, pp. 878–887, 2001.
- [158] J. J. Hirner, S. A. Blum, "Nickel-Catalyzed Cross-Coupling of Organogold Reagents," *Organometallics*, vol. 30, no. 6, pp. 1299–1302, 2011.
- [159] S. Thorand, N. Krause, "Improved Procedures for the Palladium-Catalyzed Coupling of Terminal Alkynes with Aryl Bromides (Sonogashira Coupling)," *J. Org. Chem.*, vol. 63, no. 23, pp. 8551–8553, 1998.
- [160] P. Wautelet, J. Le Moigne, V. Videva, P. Turek, "Spin exchange interaction through phenylene-ethynylene bridge in diradicals based on iminonitroxide and nitronylnitroxide radical derivatives. 1. Experimental investigation of the through-bond spin exchange coupling.," *J. Org. Chem.*, vol. 68, no. 21, pp. 8025–36, 2003.

7. DOROBEK NAUKOWY

7.1. Publikacje

1. B. Machura, M. Wolff, W. Kowalczyk, R. Musiol, *Novel rhenium(V) complexes of 8-hydroxyquinoline derivatives – Synthesis, spectroscopic characterization, X-ray structure and DFT calculations*, *Polyhedron*, 33 (2012) 388-395.
2. R. Musiol, W. Kowalczyk, *Antifungal azoles - a highway to new drugs or a dead end?*, *Curr. Med. Chem.*, 19 (2012) 1378-1388.
3. W. Cieslik, R. Musiol, M. Korzec, *Synthesis of Alkyne-substituted Quinolines as Analogues of Allylamines*, *International Bulletin of Pharmaceutical Sciences*, 1 (2012) 3-9.
4. W. Cieslik, R. Musiol, J. Nycz, J. Jampilek, M. Vejsova, M. Wolff, B. Machura, J. Polanski, *Contribution to Investigation of Antimicrobial Activity of Styrylquinolines*, *Bioorg. Med. Chem.*, 20 (2012) 6960–6968.
5. B. Machura, M. Wolff, W. Cieřlik, R. Musiol, *Novel oxorhenium(V) complexes of 8-hydroxyquinoline derivatives – Synthesis, spectroscopic characterization, X-ray crystal structures and DFT calculations*. *Polyhedron* 51 (2013) 263-274.
6. W. Cieslik, M. Serda, A. Kurczyk, R. Musiol, *Microwave assisted synthesis of monoazanaphthalene scaffolds*, *Curr. Org. Chem.*, 17 (2013) 491.

Indeks Hirscha = 2

Sumaryczny impact factor = 14,463

Cytowania = 21

7.2. Patenty

1. *Pochodne kwasu pirazynokarboksylowego, sposób ich otrzymywania oraz zastosowanie*, P 217 165, M. Dolezal, R. Musioł, W. Cieřlik (Kowalczyk), 2013. (10%)
2. *Zastosowanie styrylochinolin do wytwarzania środków antybakteryjnych*, P 218 466, W. Cieřlik, R. Musioł, J. Nycz, J. Polański, 2014. (25%)

7.3. Zgłoszenia patentowe

1. *Glikokoniugaty kwasów chinolinowych, sposób ich otrzymywania oraz ich zastosowanie*, P 398517, G. Pastuch-Gawołek, M. Serda, R. Musioł, A. Mrozek-Wilkiewicz, W. Kowalczyk, A. Ratuszna, J. Polański, 2012. (5%)

2. *Sposób obrazowania struktur biologicznych*, P 406 315, E. Spaczyńska, A. Mrozek-Wilczkiewicz, A. Szurko, W. Cieślik, M. Rams-Baron, M. Korzec, R. Musioł, **2013**. (15%)
3. *Zastosowanie pochodnych styrylochinoliny do wytwarzania leku przeznaczonego do leczenia nowotworów jelita grubego*, P 407 379, W. Cieślik, E. Spaczyńska, K. Malarz, A. Mrozek-Wilczkiewicz, A. Szurko, M. Rams-Baron, R. Musioł, **2014**. (16%)

7.4.Konferencje międzynarodowe (postery)

1. *Antifungal properties of quinoline derivatives*, XIVth Gliwice Scientific Meetings, Gliwice 2010.
2. *Antifungal properties of quinoline*, 40th Conference Drug Synthesis and Analysis, Brno 2011.
3. *Synthesis and potential spectrum of biological activities of sugar derivatives of quinoline and isoquinoline*, XVth Gliwice Scientific Meetings, Gliwice 2011.
4. *Synthesis and antifungal activity of new quinoline derivatives*, 10th International Congress of Young Chemists, Gdańsk, 10-14.10.2012
5. *Synthesis and biological activity of new quinoline derivatives*, XVIth Gliwice Scientific Meetings, Gliwice 16-17.11.2012.
6. *Synthesis and biological activity of new quinoline derivatives*, 6th Central Europe Conference Chemistry towards Biology, Trieste, Italy, 10-13.09.2013.
7. *Synthesis and biological activity of new quinoline derivatives*, XXIII International Symposium on Medicinal Chemistry EFMC/ISMC, Lisbon, Portugal, 7-11.09.2014.
8. *Synthesis and biological activity of new quinoline derivatives*, 12th International Congress of Young Chemists, Szczecin, 8-12.10.2014.

7.5.Konferencje krajowe (prezentacje)

1. *Synthesis and antifungal activity of new quinoline derivatives*, V Konwersatorium Chemii Medycznej, Lublin 09.2012.
2. *Synthesis and antifungal activity of new quinoline derivatives*, *Pomiędzy Naukami – Zjazd Fizyków i Chemików. I Ogólnopolska Konferencja dla studentów i doktorantów*, Chorzów, 5.10.2012.

3. *Badanie spektrum aktywności biologicznej wybranych pochodnych chinoliny*, *Pomiędzy Naukami – Zjazd Fizyków i Chemików. II Ogólnopolska Konferencja dla studentów i doktorantów*, Chorzów, 27.09.2013.

7.6.Konferencje krajowe (postery)

1. *Antifungal properties of quinoline*, IV Konwersatorium Chemii Medycznej, Lublin 2011.
2. *Właściwości przeciwgrzybicze pochodnych chinoliny*, 54. Zjazd PTChem i SiTPChem, Lublin 2011.

8. CURRICULUM VITAE

Wioleta Cieřlik
(Kowalczyk)

Tel. 693 101 345

email wkowalczyk@us.edu.pl



Wykształcenie

- 2010 - 2015 Uniwersytet Ślęski, Wydział Matematyki-Fizyki-Chemii, Instytut Chemii, **studia doktoranckie**, kierunek chemia.
- 2005 – 2010 Uniwersytet Ślęski, jednolite **studia magisterskie**, Wydział Matematyki-Fizyki-Chemii, kierunek: chemia, specjalizacja: chemia organiczna.
- Semestr letni 2009 **Universität Bremen w Niemczech**, udział w programie LLP/Erasmus.

Dořwiadczenie

- X 2011 – II 2012 Stař na **Wydziale Farmaceutycznym** w Hradec Kralove, Uniwersytet Karola w Pradze, Hradec Kralove, Czechy, pod opiekę Prof. Martina Dolezala.
- VIII 2010 Miesięczny stař w Instytucie Chemii Organicznej, **PAN** w Warszawie
- VIII 2008 Miesięczna praktyka w laboratorium fizykochemicznym, Browar w Jędrzejowie.

Nagrody i osiągnięcia

- Grant badawczy
Preludium Kierownik projektu badawczego pt. „Synteza i aktywność przeciwgrzybicza wybranych pochodnych chinoliny”, finansowanego w ramach konkursu Preludium przez **Narodowe Centrum Nauki** w okresie 29.08.2013-28.08.2015.
- Stypendium
CITTRFUŚ Program stypendialny w ramach projektu „Współpraca drogę do innowacji”, rok 2014.
- Stypendium **UPGOW** Program stypendialny - Uniwersytet Partnerem Gospodarki Opartej na Wiedzy, rok 2012/2013.
- Stypendium
DoktoRIS Program stypendialny na rzecz innowacyjnego Ślęska współfinansowanego przez Unię Europejską w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego, lata 2011/2013.
- Znajomość języków obcych** Język angielski: dobry w mowie i piśmie (poziom B2)
Język niemiecki: podstawowy (poziom A2)

Kursy i szkolenia

Blok pedagogiczny Kurs został zrealizowany podczas studiów magisterskich, odbyto również okresowe i ciągłe praktyki pedagogiczne.

Zainteresowania Sport, taniec, żeglarstwo, podróże.